Münster 1937 No 757 Med DiSS

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. F. Klinge.

# Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Erforschung der allergisch-hyperergischen Entzündung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

vorgelegt von

Paul Spiller
Ass.-Arzt aus Wanne-Eickel.

Würzburg 1937
Buchdruckerei Richard Mayr

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Dekan: Prof. Dr. Mayr.

Referent: Prof. Dr. Klinge.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## Inhaltsverzeichnis.

Seite:

*Einleitung.*

Das Arthus'sche Phänomen; Wesen und Bedeutung der allergisch-hyperergischen Entzündung. . . . . 1

*Hauptteil.*

I. Die lokale hyperergische Entzündung der Haut anderer Tiere und die anderer Organe. . . . . 5
II. Die Fernwirkungen des Allergens. . . . . 20
III. Die Lokalisierung der latenten Hyperergie. . . . . 27

*Schluß.*

Rückblick: Beziehungen menschlicher Erkrankungen zur allergisch-hyperergischen Entzündung. . . . . 33

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0119

## Das Arthus'sche Phänomen; Wesen und Bedeutung der allergisch-hyperergischen Entzündung.

Bei Gelegenheit der Gewinnung eines Pferdeserum präcipitierenden Kaninchenserums kam im Jahre 1903 der französische Physiologe Maurice Arthus (7, 8, 9) zu einer, für seine damaligen Untersuchungen weniger wichtigen, der experimentellen Pathologie der nächsten Jahrzehnte jedoch richtunggebenden Entdeckung. Er injizierte Kaninchen alle 6 Tage je 5 ccm Pferdeserum (Pfs) subcutan in Brust- oder Bauchhaut. Während das Serum der ersten drei Injektionen ohne stärkere lokale Erscheinungen schnell resorbiert wurde, bildete sich nach der 4. eine Infiltration, die bis zur vollen Resorption 2—3 Tage erforderte. Die Infiltration nach der 5. Injektion brauchte gar 5—6 Tage bis zum Schwinden; auch war sie härter und umfangreicher, als der Menge des injizierten Serums entsprach. Nach einer weiteren Einspritzung trat eine schwere Veränderung des subcutanen Gewebes auf, das eine derbe, feste Konsistenz und weißliche Färbung annahm und für Wochen so, unverändert, blieb. Wurde eine 7. Injektion gegeben, so trat eine Steigerung der Erscheinungen auf: Die Haut über der sich ebenfalls wieder bildenden Infiltration rötete sich zuerst, wurde dann weißlich, um darauf trocken und schließlich gangränös zu werden. Das Gewebe entledigte sich dieser Gangrän nur langsam und heilte ebenso langsam unter Narbenbildung ab. — Diese Veränderungen wurden bei fast allen untersuchten Tieren gefunden, wenn auch die Empfindlichkeit in gewissen Grenzen schwankte. Sie traten gleichfalls auf, wenn die Tiere die ersten Injektionen intraperitoneal, die „Erfolgs"dosis (Gerlach, 48) subcutan erhielten, wobei es gleichgültig war, ob das Serum frisch oder konserviert, ob es erhitzt oder nicht erhitzt war (7, 8, 9).

Am Kaninchenohr konnte Arthus nicht die gleichen Veränderungen wie an der Bauchhaut erzielen; hier führten die Seruminjektionen lediglich zu einem ausgedehnten und lange anhaltenden Ödem.

Wenig später wurden dieselben Versuche in Zusammenarbeit mit Breton von Arthus wiederholt, und die wiederum auftretenden Hautveränderungen durch Excisionen histologisch geklärt. Darnach findet man 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion Cutis und Subcutis mit einem Exsudat infiltriert, das einige polymorphkernige Leukocyten enthält. Die Bindegewebsfibrillen sind geschwollen, die elastischen

Fasern auseinandergedrängt. Nach 48 Stunden ist auch das Epithel an dem Prozeß beteiligt. Die Basalzellen sind vergrößert und z. T. vakuolisiert; zwischen Stratum corneum und Stratum lucidum liegt eine Schicht weißer Blutzellen. Das Bindegewebe der Cutis hat seine Struktur verloren und ist durch das Ödem zu einer homogenen Masse geworden, in der keine Fibrillen mehr sichtbar sind. Die Gefäße sind komprimiert; in den tiefen Schichten sieht man Extravasate. Die Grenzen von normalem und verändertem Gewebe sind deutlich erkennbar. Eine Woche später ist es zur Nekrose gekommen, die mikroskopisch aus amorphen Massen besteht, in denen neben reichlichen Fettsäurekristallen einige deformierte, polynukleäre Leucocyten sichtbar sind. — Mikroben wurden in dem veränderten Gewebe von den Autoren nicht gefunden; es handelt sich demnach, wie sie hervorheben, um eine aseptische Nekrose (10).

Bei der Entstehung dieses Phänomens, das zuerst von Nicolle (116) mit dem Namen des Entdeckers belegt wurde, kann es sich nicht einfach um eine durch Serumakkumulation bedingte Erscheinung handeln, wie auch Arthus (7) vermerkt, der mit einmaligen Injektionen von 10, 20, ja 40 ccm niemals zu gleichen Veränderungen gelangte, während andererseits schon Mengen von 1 ccm alle 8 Tage injiziert, nach wenigen Spritzen zu der typischen, oben beschriebenen Erscheinung führten. Ja, wie Gerlach (48) zeigte, kommt es zu dem gleichen Bild, wenn nach einer Inkubationszeit von 10—14 Tagen nach einer Erstinjektion die Erfolgsdosis gegeben wird. Man hat sich daher mit Arthus und späteren Untersuchern den Vorgang so vorzustellen, daß durch die parenterale Serumeinverleibung der Organismus gegen dieses Eiweiß sensibilisiert wird; er reagiert mit Bildung von Antikörpern, die ihrerseits bei erneuter Injektion des gleichen Antigens ins Gewebe mit diesem in Reaktion treten (Doerr, 36, 37). Während Doerr (37) jedoch sich das Phänomen mehr als physikalisch-chemischen Vorgang vorstellt, bei dem es an den äußersten Zellschichten zu einer Eiweiß- bzw. Lipoidflockung kommen soll, neigt man heute mehr dazu, anzunehmen, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion Histaminähnliche Stoffe frei werden, die ihrerseits erst die Gewebsveränderungen bedingen sollen (131), wobei für diese Anschauung spricht, daß Histamin im Gewebe eine dem Arthus'schen Phänomen ganz ähnliche Entzündung hervorruft (56). Daß es sich bei der Sensibilisierung wirklich um die Bildung von Antikörpern handelt, geht auch aus den Tatsachen hervor, daß die Fähigkeit zur örtlichen — wie auch zur allgemeinen — Anaphylaxie von einem Tier auf ein anderes durch Bluttransfusion passiv übertragen werden kann (91, 116, 119, 120), daß zweitens sie von der schwangeren Mutter auf das Kind übergeht (91, 92), und daß endlich die gleichzeitige Injektion von Antigen und Serum vorbehandelter Tiere ebenfalls die anaphylaktische Entzündung hervorruft (119).

Durch eingehende Arbeiten von Rößle (134, 136), Gerlach (48), Klinge (u. a. 73) und ihren Schulen wurde gezeigt, daß das Wesen der anaphylaktischen Entzündung nicht so sehr in der Nekrose liegt — die bei vielen Tieren fehlen kann —, sondern in einem mehr oder minder hochgradigen Ödem, einer fibrinoiden Verquellung der Gefäßbindegewebssubstanzen und einer Stase in den Blutgefäßen der Applikationsstelle, während in ihrer Umgebung kollaterales Ödem und Hyperämie mit Erweiterung der kleinen und größeren Gefäße vorherrschen, so daß bei hochsensibilisierten Tieren die Entzündung oft hämorrhagischen Charakter annimmt. Dadurch, daß diese Vorgänge mit größter Schnelligkeit eintreten, wird das Antigen an der Stelle seines Eintrittes festgehalten (122, 136) und seine Resorption weitgehend verhindert. Durch das umgebende Ödem und die Hyperämie wird es weiterhin in der Berührungszone rasch verdünnt und neutralisiert und kommt so nur in den geringsten Mengen in den allgemeinen Kreislauf (122, 136), wo es auf die letzte Schranke stößt, das Reticulo-Endothel mit seiner Fähigkeit, geformte und ungeformte körperfremde Bestandteile aufzunehmen, zu speichern und zu verdauen. — Die bei den Kaninchen auftretende Nekrose ist wahrscheinlich erst durch die Bindegewebs- und Gefäßverquellungen und die Stase in den Blutgefäßen bedingt (136). Teleologisch aufgefaßt bedeutet also das Arthus'sche Phänomen eine Schutzmaßnahme des Körpers, die ein Eindringen des Antigens in die Blutbahn und damit den anaphylaktischen Schock und seine Folgen verhindert (121).

Insofern handelt es sich um eine besondere Art von Entzündung, als sie das Zeichen eines für ein bestimmtes Eiweiß überempfindlichen und daher stärker reagierenden, hyperergischen, Organismus ist, weswegen sie auch von Rößle (135) direkt als „hyperergische Entzündung" bezeichnet wird. Ihren morphologischen Ausdruck soll sie nach Rößle (134) u. a. 141), wie alle allergischen Erkrankungen, in dem gehäuften Auftreten eosinophiler Zellen finden, eine Ansicht, die jedoch bezüglich der hyperergischen Entzündung von Rondoni (132), der die zellulären Vorgänge mit Hilfe der Vitalfärbung studierte, und von Gerlach (48) abgelehnt wird. Vielmehr zeichnet sie sich vor der normergischen Entzündung nur durch den stürmischen Ablauf, der bis ins Extreme gesteigerten Intensität der Lebenserscheinugen des Mesenchyms und dem langsamen Abklingen aus (73, 115, 135). Diesen gesteigerten Reaktionen entsprechend soll sich das Gewebe, wie Untersuchungen von Finkeldey (40) und v. Möllendorff (113) ergeben haben, in einem morphologisch erkennbaren Reizzustande befinden. Dieser Reizzustand, der gewiß vorhanden ist — ob morphologisch faßbar oder nur funktionell, sei dahingestellt — kann durch bestimmte Eingriffe, so durch Injektion von Trypanblau (66, 67) und durch Umspritzung mit Novokain-Adrenalin (103) dahingehend abgewandelt werden, daß nunmehr die Reinjektion ohne Folgen bleibt.

Der Streit um die Frage, ob die hyperergische Entzündung auf humoraler (Friedberger) oder auf zellulärer (Doerr) Basis beruhe, ist nach den Arbeiten von Gerlach (49) mehr zugunsten der letzteren Anschauung entschieden. Gerlach konnte nämlich nachweisen, daß die Entzündung am abgebundenen Ohr oder Schenkel sowie am überlebenden Ohr des Kaninchens der hyperergischen Entzündung bei nicht derart behandelten Tieren vollständig gleicht. Durch die gleichen Versuche, wie auch durch die Tatsache, daß bei dem durch Benzol-Olivenölinjektionen aleucocytär gemachten Tier (49) die hyperergische Entzündung auftritt, ist andererseits gezeigt worden, daß zu ihrer Entstehung keinesfalls die Leukocyten des Blutes notwendig sind. Es fehlt dann natürlich im mikroskopischen Bild der Leucocytenwall um den Entzündungsherd.

Über den Einfluß des Nervensystems sowohl auf die Entstehung wie auf den Ablauf der allergischen Entzündung war man sich lange nicht recht klar. Fröhlich (46) schreibt den Nerven und ihren Veränderungen eine ganz wesentliche Rolle bei der Auslösung zu. Das gleiche tun Bouché und Hustin (20), wenn sie bei der hyperergischen Entzündung zwei Stadien unterscheiden: Im ersten kommt es zu einer Ischämie des Gewebes durch Vasokonstriction (symp. Nervensystem), die gefolgt wird von dem zweiten Stadium, der Vasodilatation, die auf einer aktiven Reizung der Vasodilatatoren (parasymp. Nervensystem) beruht. Das charakteristische Ödem soll jedoch nicht von dieser Vasodilatation herrühren, sondern durch eine ebenfalls vom autonomen Nervensystem beherrschte, sekretorische Hyperaktivität der Zellen bedingt sein. Auch nach anderen Autoren soll der nervöse Einfluß auf Entstehung und Ablauf der hyperergischen Entzündung von größter Bedeutung sein (41, 61, 62, 68, 84, 85, 118, 126, 171).

Wenn bei der Besprechung der Auslösung des Arthus'schen Phänomens nur von Pfs. die Rede war, so versteht sich von selbst, daß, wie auch bewiesen worden ist, jedes andere tierische oder pflanzliche Eiweiß zu seiner Entstehung führt. Es bestehen allerdings Unterschiede in der primären Toxizität; d. h., es wirken einige Eiweißarten schon bei der ersten Injektion gewebsreizend, wie z. B. das Schweineserum, während das Pfs die geringste Toxizität besitzt und fast reaktionslos resorbiert wird. Noch geringer ist die primäre Giftigkeit, wenn arteigenes Serum zur Anwendung kommt. Aber auch dies ist imstande, bei wiederholter Injektion eine hyperergische Entzündung auszulösen, wenn sie auch gegenüber der durch artfremde Seren erzeugten graduell oft schwächer verläuft (47, 54, 89, 158). Im übrigen verlieren alle Seren ihre primäre Toxizität, wenn sie auf etwa 60 Grad erhitzt werden.

## Die lokale hyperergische Entzündung der Haut anderer Tiere und die anderer Organe.

Nach der Entdeckung Arthus' wurden seine Versuche mit gleicher und abgewandelter Technik an *Kaninchen* und anderen Tieren oft wiederholt. So erprobte Nicolle (116) außer der von Arthus angewandten subcutanen Sensibilisierung auch die intraperitoneale und intravenöse. Er erhielt bei der subcutanen Erfolgsinjektion zwar nicht die für Kaninchen typische Nekrose — mit den Tieren waren vorher andere Versuche unternommen worden —, wohl aber deren Vorstadien. Später war es u. a. Gerlach (48), der in einer groß angelegten Arbeit über die hyperergische Entzündung eine genaueste Beschreibung der feineren Veränderungen gab sowohl bei Kaninchen wie auch bei anderen Tieren, einschließlich Menschen, weswegen in der Folge öfter auf ihn verwiesen werden muß.

Beim *Meerschweinchen*, dem für die allgemeine Anaphylaxie idealen Tier, versuchte als erster Nicolle (116) das Arthus'sche Phänomen auszulösen. Auch hier reagierte die Haut in der gleichen Weise, wie nachher noch Lewis (91), Rößle (134), Gerlach (48) u. a. (47, 128, 132, 145) bestätigen konnten. Es kam zwar nicht immer bis zur Nekrose; histologisch fanden sich jedoch mit der Verquellung der Bindegewebsfasern und Schädigung der Zellen, der Ichämie, dem Demarkationswall die typischen Zeichen der hyperergischen Entzündung.

Ebenfalls konnte Gerlach (48) eine solche bei der weißen *Ratte*, einem Tiere, dem sowohl Longcope (97) wie Opie (119) die Fähigkeit dazu absprechen, erzeugen. Schon 1 Stunde nach der Erfolgsinjektion traten Veränderungen auf, die denen beim Kaninchen entsprechen. Die Verquellung des kollagenen Bindegewebes war zwar nicht so hochgradig, dafür stand ein ausgebreitetes Ödem im Vordergrund. 2 Stunden später war der Höhepunkt der Entzündung erreicht mit Verquellung, Ödem, Ischämie im Zentrum und Stase in den Blutgefäßen, deren Wandung z. T. weitgehend geschädigt waren. Nach weiteren 15 Stunden begann schon die Reparation. Wie Gerlach betont, besteht gegenüber dem Arthus'schen Phänomen beim Kaninchen nur ein gradueller Unterschied.

Ähnlich abgeschwächt — Opie (119) konnte sie überhaupt nicht erzeugen — fand Gerlach (48) die hyperergische Entzündung beim *Hund*, wobei allerdings vermerkt werden muß, daß nur kleinste Mengen Antigen bei einmaliger Vorbehandlung zur Anwendung kamen. Nichtsdestoweniger waren auch hier alle Zeichen ausgeprägt: Die Bindegewebsfasern waren gequollen und durch Ödem auseinandergedrängt, die Kapillaren und Venen mit Leucocyten vollgepfropft; in anderen Gefäßen sah man Plasmalücken (s. später). Die Kapillarendothelien waren z. T. aufgequollen, ihre Kerne aufgehellt.

In gleicher Weise konnte an der Haut von *Ziegen* (119) und *Schweinen* (117) die hyperergische Entzündung ausgelöst werden; dagegen gelang es Reuterwall (128) nicht, sie bei *Mäusen* zu erzeugen.

Ebenso wie bei den genannten Säugetieren reagiert die Haut der Vögel auf wiederholte Antigengaben mit verstärkter Entzündung. So erzielte Bouchovieff (21) mit der klassischen Versuchsanordnung das Arthus'sche Phänomen mit Ausgang in Nekrose bei *Hühnern.* Die Autorin hebt vor allem den mehr hämorrhagischen Charakter der Entzündung hervor. Zu ähnlichen Verhältnissen gelangte auch Reuterwall (128).

Über die Auslösung der hyperergischen Entzündung beim *Menschen* lagen verständlicherweise lange Zeit keine experimentellen Untersuchungen vor, wenngleich immer schon vereinzelt Mitteilungen über das Auftreten dieses Phänomens nach wiederholter, meist zu therapeutischen Zwecken vorgenommener Eiweißinjektion erschienen. Der erste, der die beim Menschen vorkommenden Erscheinungen systematisch — im Selbstversuch — studierte, war wiederum Gerlach (48). Aus begreiflichen Gründen verabreichte er sich nur eine Sensibilisierungsgabe von 0,1 ccm Pfs in den Oberarm, der einen Monat später, ebenfalls in den Oberarm, die Erfolgsdosis mit 0.05 ccm folgte. Während eine Kontrolle ohne Besonderheiten blieb, trat schon 1 Stunde nach der Reinjektion eine pfenniggroße Schwellung auf, die stark juckend, eine zentrale Blässe mit umgebendem roten Hof aufwies. Bei der dann vorgenommenen Excision war die Peripherie, unter Anaesthesie der zentralen Partie, äußerst schmerzhaft. Histologisch untersucht war das Epithel etwas gedehnt, sonst jedoch intakt. Dagegen fand sich in der Cutis und Subcutis ein eingebreitetes Ödem mit Verquellung des Bindegewebes, besonders an der Grenze zum subcutanen Fettgewebe. In den Gefäßen waren reichlich neutrophile Leucocyten vorhanden, die entweder randgestellt oder schon durchgewandert waren. Dies letztere war hauptsächlich in dem die Verquellung umgebenden Bezirk der Fall, während sie dortselbst nur spärlich, und dann schon nekrotisch verändert, anzutreffen waren. Die Kapillaren waren fast immer leer, die Lymphgefäße dagegen mit einer homogenen Masse angefüllt. In der Umgebung des Verquellungsherdes fanden sich kleine Diapedesisblutungen. — 6 Wochen später wurde, um die Dauer des anaphylaktischen Zustandes der Haut zu prüfen, eine erneute Injektion vorgenommen, die wiederum in ein derbes, tiefes Infiltrat überging. — Die makroskopischen Befunde Gerlachs wurden später von vielen anderen Untersuchern bestätigt (20, 54, 80, 159, 160). Eindringlicher wirken jedoch kasuistische Mitteilungen aus der Klinik, aus denen hervorgeht, daß die menschliche Haut in nicht geringerem Grade die Fähigkeit zur hyperergischen Entzündung hat wie die des Kaninchens (103, 114). Ja, es kann sogar, wie dort, zu ausgedehnten Nekrosen kommen (55, 101, 124, 170).

Schon bald nach der Entdeckung des Arthus'schen Phänomens der Haut wurden Versuche unternommen in der Richtung, auch andere Organe auf ihre Fähigkeit zur hyperergischen Entzündung zu erproben. Naturgemäß fanden solche Körperteile den Vorzug, die gut erreichbar sind und die Möglichkeit der Beobachtung bieten. Unter diesen war das *Auge* das erste Organ, an dem 1909 Stanculeanu und Nita (153) unbeabsichtigt eine hyperergische Entzündung feststellen mußten. Bei dem Versuch einer therapeutischen Beeinflussung einer conjunktivalen Erkrankung bei *Menschen* mittels mehrfacher, subconjunktivaler Injektionen von ⅓—½ ccm Pfs in 3—5 tägigen Abständen fanden sie, daß, bei guter Verträglichkeit der ersten beiden Injektionen, schon die dritte eine intensive Röte und ein ausgedehntes Ödem der Conjunktiva und der Lider mit vermehrtem Tränenfluß hervorrief. Die Affektion war auf das eine Auge beschränkt, an dem die Einspritzungen vorgenommen worden waren. Nach der vierten Injektion wurde die Entzündung noch heftiger: Wiederum stärkste Chemosis conjunctivalis, ein die ganze Gesichtshälfte befallendes Ödem mit Schwellung der praeaurikulären und submaxillären Lymphdrüsen. Das Bild blieb mehrere Tage so bestehen, um dann langsam zurückzugehen. Diese klinische Beobachtung fand später durch Untersuchungen, die von Wessely (168, 169) und besonders von v. Szily (157) an Kaninchen vorgenommen wurden, ihre experimentelle Bestätigung: Bei erstmaliger Injektion von 1—2 Tropfen Pfs oder Rinderserum in das Parenchym der Cornea tritt eine leichte Trübung auf, die in 24—48 Stunden verschwindet. 12—14 Tage später, während welcher Zeit das Auge völlig symptomlos gewesen ist, kommt es bei einigen Tieren zu einer Spätreaktion in Form von Rötung des Auges, Bildung von tiefliegenden Trübungsflecken in der Cornea und leichter Iritis, Erscheinungen, denen eine dichte, tiefe Vascularisation folgt. Langsame Zurückbildung schließt sich an. Wird in der Zeit der Spätreaktion das andere Auge oder das gleiche, wenn es ohne Erscheinungen geblieben ist, mit demselben Antigen behandelt, so kommt es zu einer stürmischen Reaktion mit Trübung der Hornhaut in ganzer Ausdehnung und folgender Vascularisation, Chemosis conjunctivae, stärkerer Iritis, die oft zur Bildung hinterer Synechien führt. — Gleiche Veränderungen waren bei Tieren festzustellen, die subcutan, intravenös oder intraperitoneal sensibilisiert worden waren. Andererseits war ähnliches zu beobachten, wenn die Erstinjektion subconjunktival, die Erfolgsdosis jedoch intravenös gegeben wurde (v. Szily) (157). Riehm (130) will nach intravenöser Erfolgsinjektion sogar am anderen, unbehandelten Auge gleiches gefunden haben, was Iga (58) dagegen für Fernwirkungen der in großen Mengen toxischen Seren hält, die man auch bei alleiniger intravenöser Antigenzufuhr bekommen soll.

Mit einer Modifizierung der Versuchsanordnung von Wessely und v. Szily, die, um Ernährungsstörungen hervorzurufen, in vorheriger

(1—5 Monate) Verschorfung der Sklera rund um den Limbus bestand, konnte Löwenstein (100) in der Nähe der Injektionsstelle Limbusknötchen erzeugen, die mit dieser durch Leucocytenstraßen verbunden waren. Die unter heilem Epithel gelegenen Knötchen bestanden zur Hauptsache aus Lymphocyten und einigen Epitheloidzellen, die nekrotische Massen umgaben. Die Hornhaut selbst wies wieder die parenchymatöse Entzündung auf. — Der Autor bringt die von ihm erzeugten Knötchen in Beziehung zu den bei Rheumatismus im Herzen vorkommenden Aschoff-Tawaraschen Granulomen.

Den Befunden Wesselys und v. Szilys gegenüber soll schließlich noch die Bemerkung Clausens (31) Erwähnung finden, daß er „kaum ähnliche Erfolge" habe erzielen können.

Ebenso wie das Auge waren die *Gelenke* bald Angriffspunkt von Untersuchungen, die sich, von Friedberger (45) zuerst angestellt, zunächst jedoch nur auf die nach außen hin sichtbaren Veränderungen beschränkten. So stellte er fest, daß bei vorbehandelten *Kaninchen* die Injektion des homologen, sterilen Antigens ins Kniegelenk eine aseptische Schwellung auslöste, die nach 4—5 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hatte. Kontrollen am nicht vorbehandelten Tier oder mit heterologem Serum blieben erfolglos. Da diese Erscheinung die Symptome des Gelenkrheumatismus bot, bezeichnet sie der Autor direkt als „aseptischen Gelenkrheumatismus". — Erst sehr viel später wurde der Versuch Friedbergers von Klinge wiederholt und sowohl nach der makroskopischen wie mikroskopischen Richtung hin genauestens klargestellt (69, 70, 71): Bei einer Vorbehandlung mit 2 ccm Pfs. mehrfach mit 5—6 Tagen Zwischenraum gespritzt, der dann die Erfolgsinjektion ins Gelenk folgt, finden sich nach 2 Tagen eine bedeutende, sulzige Schwellung der Synovialzotten, eine Anfüllung des Gelenkraumes mit zähen, schleimigen Massen, Hyperämie der Synovia und ein mit Blutungen einhergehendes Ödem der Gelenkkapsel. Mikroskopisch sind die Zotten diffus, phlegmonös entzündlich infiltriert und mit dicken Leucocytenhaufen durchsetzt. Die Bindegewebszellen sind in Proliferation begriffen. Das Serosaepithel ist z. T. ebenfalls mit Leucocyten durchsetzt, z. T. zerstört, wie auch große Abschnitte der Zotten der Nekrose anheimgefallen sind (70). Unter dem Epithel werden hyaline Verquellungsherde angetroffen, die denen beim Gelenkrheumatismus beobachteten sehr ähnlich sind. Die Gefäße der Umgebung weisen Zeichen einer hyperergischen Arteriitis auf, die in herdförmigen, subendothelialen, hyalin verquellenden Intimanekrosen mit Zelldurchsetzung der Media und perivasculären Infiltraten bestehen. Ebenso ist die umliegende Muskulatur im Sinne einer wachsartigen Degeneration mit Verlust der Querstreifung verändert (69). — Durch verschiedene Vorbehandlung und wechselnde, protrahierte Erfolgsgaben konnten Veränderungen erzielt werden, die alle Grade der Entzündung betreffen von der phlegmonös-eitrigen Form bei hochgetriebener Sensibili-

sierung über die gemischt leuco-mono-histioyctäre bei geringerer bis schließlich zur rein histio-monocytären Entzündung bei kleinsten in langen Zwischenräumen gegebenen Dosen (69). Wurde die Sensibilisierung über Monate hinweg mit mittleren Gaben vorgenommen, so ergab sich eine chronisch-rezidivierende anaphylaktische Entzündung, die als schwere Arthritis und Periarthritis destruens imponierte mit hyalinen, subendothelialen Nekrosen, die die Neigung hatten, ulcerös aufzubrechen. Die Infiltrate waren vorwiegend mono-histiocytärer Natur. In der Muskulatur war es zu herdförmigen Nekrosen unter Bildung großzelliger Knötchen gekommen (70). Bei lang andauernder Sensibilisierung mit kleinsten Gaben resultierte nach 1—3 Jahren ein deformierender Gelenkprozeß, dessen Entstehen laufend durch Rö-Aufnahmen verfolgt werden konnte. Histologisch fanden sich dann keine Entzündungsanzeichen mehr, dafür aber Knorpel-Knochenveränderungen: Der Knorpel fehlte zum großen Teil; wenn vorhanden, war er zellarm, hyalin, aufgelockert. Vom subchondralen Mark her begannen Umbau und Vascularisation. Es kam zur Bildung mächtiger Randwülste, so daß klinisch und röntgenologisch das Bild der Arthritis deformans vorlag (71). Wurde das Gelenk für die Zeit der Behandlung ruhiggestellt, so ergab sich als Endzustand eine Arthritis ankylopoetica (72, 150). — Eigenartigerweise wurden zuweilen am anderen, nicht behandelten Gelenk gleichartige, allerdings nicht so stark ausgeprägte Veränderungen festgestellt (73). Einmal kam es auch zu Schäden am Herzen, auf die jedoch später eingegangen werden soll. — Ihre Bestätigung fanden diese von Klinge am Kaninchengelenk erhobenen Befunde durch Nachprüfungen zahlreicher anderer Autoren (u. a. 27, 38, 164).

Wie die Gelenke des Kaninchens reagieren erwartungsgemäß auch die anderer Tiere, wie an *Hund*, *Katze*, *Hammel* (74) und der weißen *Ratte* (27) nachgewiesen wurde. Ein Eingehen auf die bei diesen Tieren erhobenen Befunde erübrigt sich, da die Veränderungen ganz denen beim Kaninchen entsprechen. Es gibt allerdings, wie an der Haut, auch hier Unterschiede; so sind die Schäden bei der Katze am geringsten ausgeprägt. Die nicht behandelten Gelenke waren in allen Fällen ohne Besonderheiten.

Nächst der Haut und den äußerlich gut erreichbaren Körperteilen wurde auch bald versucht, das Arthus'sche Phänomen an inneren Organen hervorzurufen. Um eine gewisse Ordnung innezuhalten, soll mit der Besprechung der hyperergischen Entzündung an der *Pleura* begonnen werden. Der erste, der eine solche auslöste, war *Rondoni* (132), der gleichzeitig mit Hilfe der Vitalfärbung die Beteiligung der Zellen und ihre Herkunft studierte. Er nahm für seine Versuche *Meerschweinchen*, die er mit Rinderserum behandelte. Die Untersuchung der Organe geschah innerhalb der 2. bis 24. Stunde nach der intrapleuralen Erfolgsinjektion. Diese Zeitspanne genügte

zwar für den Zweck seiner Versuche, ein genaues Studium des Ablaufes der Entzündung ließ sie jedoch nicht zu. So konnte er auch nur ein sero-fibrinöses Exsudat im Pleuraraum, verbunden mit Rötung der Serosa, feststellen. — Näher untersucht und über eine längere Zeit beobachtet wurden die auftretenden Veränderungen erst 1931 von Roulet (137) ebenfalls an *Meerschweinchen*, die mit Hühnerblut — erythrocyten und - plasma behandelt wurden. Mittels der Erythrocyten konnte der Autor, in Anlehnung an die Experimente seines Lehrers Rößle (134), das Schicksal des Antigens genau verfolgen, wobei auch ihm die verlangsamte Resorption auffiel. Die Reaktion der Pleura selbst bestand am Tage der Reinjektion in Bildung eines fibrinreichen Exsudates, in dem bald Makrophagen und andere Wanderzellen auftraten. Am 5. Tage war eine deutliche Wucherung des Bindegewebes um das Antigen festzustellen, mit der die Entstehung von Granulomen einherging. Diese waren nach 10—14 Tagen deutlich erkennbar: Im Zentrum fand sich eine fibrinoide Verklumpung zusammen mit Resten des Antigens. Darum lag ein Zellmantel aus wirtelförmig gestellten, epitheloiden Zellen, die ein lockeres Netz bildeten, in das Lymphocyten, eosinophile Leucocyten und Makrophagen eingelagert waren. Zu äußerst fanden sich noch Fibroplasten und einige Riesenzellen. Im ganzen war das Bild dem eines tuberkulösen Granuloms nicht unähnlich. Die hyperergische Entzündung kam unter Bildung einer Pleuraschwarte zur Abheilung.

Nach der intrapleuralen Erfolgsinjektion erhielt Rondoni (132) jedoch nicht nur eine Pleuritis, sondern es zeigte sich, daß auch das subpleurale und ebenfalls das entfernter liegende *Lungen*gewebe im Sinne einer Pneumonie beteiligt war. Die Alveolen waren mit zellreichem Exsudat angefüllt, die Interalveolarsepten dicht infiltriert meist von Lymphocyten und wenig Leucocyten; auch um Gefäße und Bronchien lagen dicke Zellmäntel. Außerdem waren die infiltrierten Bezirke sehr hyperämisch, z. T. sogar hämorrhagisch, so daß es ab und an zu hämorrhagischen Infarkten kam. Selbst die Lunge der Gegenseite zeigte geringe, gleichartige Veränderungen.

Der erste, der überhaupt eine hyperergische Lungenentzündung erzeugte, war Friedberger (43, 44), der mit Pfs vorbehandelte *Meerschweinchen* verspraytes Antigen inhalieren ließ. Dabei konnte er schon nach 5 Minuten Temperatursteigerungen beobachten. 24 Stunden später fanden sich in den Lungen regelrechte Entzündungserscheinungen. Der Versuch Friedbergers wurde in der Folgezeit sehr oft nachgeprüft, wobei von den Autoren jedoch niemals Temperatursteigerungen festgestellt werden konnten (25); auch trat ein Erfolg mittels Inhalation nicht immer ein. So waren Ströbel (155) und Ishioka (59) erst durch Freilegung der Trachea und pertracheale Erfolgsinjektion imstande, Entzündungen lobärer Ausbreitung und oft fibrinösen

Charakters zu erzielen; Bakterien konnten in den befallenen Lungen nicht nachgewiesen werden (59).

Bei *Kaninchen* wurden hinsichtlich der Art der Ausbreitung der Entzündung von verschiedenen Autoren verschiedene Resultate gewonnen. Während Fried (42) bei den meisten Tieren eine typische Lappenentzündung fand, die der menschlichen weitgehend ähnelte, konnten andere Untersucher (19, 63, 83, 119) lediglich lobuläre Pneumonien, allerdings stark konfluierender Natur erzielen, bei denen sich ein mehr seröses, leucocytenreiches Exsudat, eine starke Desquamation der Alveolarepithelien und Neigung der Herde zu zentralen Nekrosen vorfanden, dem allen sich bald eine lebhafte Proliferation der Bindegewebszellen anschloß. Bilder, die der roten Hepatisation entsprochen hätten, wurden nicht gesehen (63, 83); wohl ergab sich zuweilen das der gelben Hepatisation (83). Im Pleuraspalt befand sich ab und zu Exsudat.

Auch der *Herzbeutel* sensibilisierter *Kaninchen* antwortet auf eine intrapericardiale Erfolgsinjektion mit einer hyperergischen Entzündung (144): In den ersten 2—5 Tagen nach der Injektion findet sich das Pericard etwas verdickt und am Epicard leicht adhärent. In vielen Fällen ist die Pericardialflüssigkeit von sanguinolentem Charakter und kann Fibrinfetzen enthalten, die von einer fibrinösen Epicarditis herrühren. Neben diesen Fibrinauflagerungen sieht man viele frische, subepicardiale Blutungen, die in die Adventitia der im Herzbeutel gelegenen Teile der großen Gefäßstämme übergehen. Selbst das supracardiale Gewebe bis in die Umgebung der Thymusdrüse kann an dem Prozeß durch allgemeine, ödematöse Schwellung beteiligt sein. Längere Zeit, etwa 6—13 Wochen, nach der Erfolgsgabe sind aus der Epicarditis typische Sehnenflecke hervorgegangen (51), die z. T. noch aus gefäßreichem Granulationsgewebe, z. T. auch schon aus gefäß- und zellarmem Bindegewebe bestehen. Zu Verwachsungen der Herzbeutelblätter ist es nicht gekommen (51).

Der *Herzmuskel* ist an der hyperergischen Entzündung des Herzbeutels ebenfalls beteiligt (144). Schon makroskopisch fällt die Erweiterung des Herzens auf. Mikroskopisch sind Herdnekrosen der Muskulatur und des interstitiellen Bindegewebes mit reaktiver Infiltration von polymorphkernigen Leucocyten bei früh getöteten, von mehr Lymphocyten und mononukleären Zellen bei älter gewordenen Tieren festzustellen. Neben den Infiltrationen und Nekrosen finden sich allenthalben im Muskel kleine Blutungen.

Diese Blutungen zeigen sich, wie schon erwähnt, auch an den *großen Gefäßen*, von denen insbesondere die Aorta noch andere starke Veränderungen aufweist. Die Gefäßwand ist ziemlich ödematös, von Zellen durchsetzt und dabei eigenartig hyalin umgewandelt. In einigen Fällen sind subendotheliale Zellpolster festzustellen; andererseits kann es aber auch bis zur völligen Zerstörung der Intima und Thrombusauflagerung

kommen (144). — Genauer wurden die Veränderungen an Arteria carotis und Vena jugularis bei *Kaninchen* von Migounov (112) und Knepper (77) studiert. Nach doppelter Ligierung wurde in die abgebundenen Gefäßabschnitte die Erfolgsinjektion gegeben. Die darnach besonders an der Arterie auftretenden Schäden bestanden in einer Nekrose der Intima und teilweise auch der Media, der sich zum Lumen hin thrombotische Massen auflagerten. In der Adventitia kam es zu einer Proliferation der adventitiellen Zellen und Infiltration mit Leucocyten. Die Vasa vasorum nahmen mit ihren Endothelien an der Proliferation teil. Schon etwa 7 Tage nach der Erfolgsinjektion begann die Wegschaffung und Organisation der nekrotischen und thrombotischen Massen.

Die hyperergische Entzündung des *Peritoneums* verläuft ganz ähnlich der der Pleura. Dort wie hier kommt es zu einem starken Erguß, in dem Schlecht und Schwenker (141) besonders viele eosinophile Leucocyten nachweisen konnten. Longcope (94) studierte die Peritonitis hyperergica genauer, und zwar gleich an *Kaninchen*, *Meerschweinchen*, *Hunden* und *Katzen*. Bei allen Tierarten waren Peritoneum und Netz opak-weißlich verändert und verdickt. Mikroskopisch fanden sich in diesem ödematös aufgequollenen Gewebe besonders beim Meerschweinchen reichliche Infiltrate von kleinen Rundzellen, unter denen aber auch eosinophile Leucocyten und Fibroplasten waren. Bei Kaninchen und Katzen fanden sich weniger Eosinophile; dafür lagen mehr die Zeichen einer chronischen Entzündung mit fibrösen Zellknoten vor. Wenig später wiederholte Rößle (134) die Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen unter Abwandlung der Anordnung, indem er mit Hilfe eines Katsch'schen Fensters und wiederholter Entnahme von Bauchflüssigkeit mittels Glaskapillaren das Entstehen der Entzündung und ihren Ablauf genauestens beobachtete. So bemerkte er schon ¼—½ Stunde nach der intraperitonealen Erfolgsinjektion eine heftige, kapilläre und diffuse Rötung der Serosa, der bald die Bildung eines sero-fibrinösen Exsudates folgte. Unter den zelligen Bestandteilen hebt auch Rößle die eosinophilen Leucocyten hervor. Als regelmäßige Veränderung trat schließlich, zwischen gerötet bleibenden Flecken, eine weißgraue Verfärbung der Serosa auf, die vom Autor als entzündliches Ödem gedeutet wird. Dasselbe Ödem zusammen mit Hämorrhagien wurde auch von Rondoni (132) an Peritoneum und Omentum von Meerschweinchen gefunden. Wie Longcope weist er auf die Infiltrate des Netzes hin, die oft mantelförmig kleinere Gefäße umgeben und überwiegend aus Lymphocyten bestehen, aber auch vereinzelt Riesenzellen enthalten. — Über die Verhältnisse am lebenden *Mesenterium des Frosches* orientiert die Arbeit von Fröhlich (46), der mittels der Cohnheimschen Versuchsanordnung die Wirkung des Antigens in vivo beobachtete. Mit dem Aufbringen des getrockneten Antigens auf das Mesenterium traten fast augenblicklich Stase und

Dilatation der Gefäße auf, die nach wenigen Minuten beinahe nur mit Plasma und einigen Blutplättchen angefüllt waren, ein Phänomen, das von Fröhlich als „Plasmalücke" bezeichnet wird. In anderen Strecken lagen Erythrocyten koaguliert in der Mitte der Gefäße, umgeben von reichlich Plasma. Von diesen mit Plasma angefüllten Blutgefäßen breitete sich ein Ödem aus, in das bald von der Peripherie her, wo die Gefäße kontrahiert erschienen, Leucocyten einwanderten, so daß auf diese Weise um das betroffene Gebiet ein Leucocytenwall entstand. Vereinzelt kam es auch zu Diapedese von roten Blutkörperchen, die aber schnell dem Zerfall anheimfielen. In der weiteren Umgebung war die Blutzirkulation ungestört. Da Fröhlich auch eine Nervenveränderung in Form von Auftreibung, Auflockerung und Verquellung der Nervenfasern bemerkte, glaubt er, daß letzten Endes diese Nervenschäden für die eingetretenen Erscheinungen verantwortlich zu machen seien.

Der Versuch zur Auslösung der allergisch-hyperergischen Entzündung an Organen des Bauches wurde erst sehr viel später unternommen. 1926 waren es Shapiro und Ivy (146), die durch Injektion der Erfolgsdosis in die Submucosa der *Magenwand* von *Kaninchen* und *Hunden* zeigen konnten, daß der Magen in gleicher Weise wie das übrige Gefäß-Bindegewebe des Körpers reagiert. Jedoch ergaben sich hinsichtlich der Stärke des Ausfalles der Entzündung Unterschiede gegenüber der Haut. Während Kaninchen am Magen eine schwächere Reaktion zeigten, war sie bei den Hunden stärker als an der Haut. Die Veränderungen selbst bestanden beim *Kaninchen* eine Stunde nach der Erfolgsinjektion in einer Kongestion und einem Ödem an der Injektionsstelle. Nach 24 Stunden hatte sich eine zentrale Nekrose der Schleimhaut gebildet, in deren Umgebung das Gewebe immer noch geschwollen war. Weitere 24 Stunden später war die Nekrose größer geworden; sie nahm noch weiter an Größe zu und führte schließlich zu einem richtigen Magengeschwür, das nur sehr langsam abheilte. — Die Magenwand reagierte in ihrer ganzen Ausdehnung gleichartig auf die Erfolgsinjektion.

Bei den *Hunden* war die Reaktion stärker. Nach der Reinjektion kam es zu einer heftigen, peristaltischen Bewegung, die zu Erbrechen führte. Die Schleimhaut wurde erst blaß, dann cyanotisch und ödematös. Am 2. Tage bestand ein großer, blau-schwarzer Bezirk, der vom gesunden Gewebe durch eine schmale, hyperämische Zone abgegrenzt war. Dieser Bezirk änderte bald seine Beschaffenheit, wurde graugelblich und stieß sich am 6. Tage als Nekrose ab. Es resultierte ein Magengeschwür mit überhängenden, wallartigen Rändern, das nach 20—30 Tagen abheilte. Wurden weitere Erfolgsinjektionen vorgenommen, so blieben sie in den ersten 3 Tagen ohne Erfolg; spätere führten zu ähnlichen, jedoch abgeschwächten Veränderungen wie die erste. — Nach diesen Befunden erachten die Autoren die Möglichkeit einer

hyperergischen Entstehung der runden Magengeschwüre, wie sie schon von Cesaris-Dehmel (26) ausgesprochen war, durchaus für gegeben.

In der Folgezeit wurden die Versuche der Amerikaner besonders von italienischer Seite immer wieder vorgenommen, um Cesaris-Dehmels Hypothese zu stützen (4, 15, 62, 162). Als Versuchstiere dienten gleichfalls *Kaninchen* (4, 15, 62, 162) und *Hunde* (162). Als Sensibilisierung erwies sich die am wirksamsten, bei der die Injektionen direkt in die Magenwand gegeben wurden (15). Auf die Weise kam es sogar zu Perforationen der Geschwüre. Neben einem Ödem des interstitiellen Bindegewebes und der Muskulatur wurden als zellläre Reaktionen in den ersten Stadien hauptsächlich polymorphkernige Leucocyten, dann Plasmazellen und Monocyten besonders in der Submucosa gefunden. Später gesellten sich noch junge Fibroplasten hinzu; außerdem kam es zur Bildung von oft perivasculär gelegenen Rundzelleninfiltraten und zu Fibrinausscheidung. Mit der Abstoßung der Nekrose begann auch schon die Regeneration des Gewebes mit Proliferation der Epithelien von den überhängenden Rändern her.

Über den Versuch der Erzeugung der hyperergischen Entzündung am Dünndarm liegen zwei Arbeiten vor, deren Autoren eine solche bei *Kaninchen* unter Anwendung der üblichen Methoden nicht gelang. Wohl stellte Scholer (143) einige Hämorrhagien an der Applikationsstelle des Antigens fest, jedoch fanden sich gleiche auch an anderen, mechanischen Läsionen unterworfenen Stellen des Darmes. Die typische, hyperergische Entzündung konnte er weder durch seröse noch durch mucöse Erfolgsinjektion erzielen. Da auch ein Antigen-Antikörpergemisch, das bei subconjunktivaler Injektion eine hyperergische Entzündung hervorrief, am Darm keine Reaktion auslöste, kommt er zu dem Schluß, daß der Dünndarm nicht die Fähigkeit zur allergischen Entzündung besitze. Fast ebenso wenig Erfolg wie Scholer hatte der Italiener Pozzi (125). Jedoch zeigte er, daß der Dünndarm sehr wohl mit einer hyperergischen Entzündung reagieren kann, wenn statt Serum Bakterienantigen zur Anwendung kommt. Ebenfalls ließ sich durch intravenöse Reinjektion die allergische Entzündung auf den Darm lokalisieren, wenn dort vorher durch Injektion von Bakterienaufschwemmung ein locus minoris resistentiae geschaffen worden war. Immerhin hält er die Ansprechbarkeit des Dünndarmes für gering und bedingt durch die reiche Lymphgefäßversorgung, durch die das Antigen rasch zur Resorption gelangen kann. In nunmehr abgeschlossenen Untersuchungen konnten Kaiserling und Ochse (62) jedoch die gleiche hyperergische Entzündung am Dünndarm erzielen, wie sie schon am Magen und, von denselben Autoren, auch am Dickdarm (62) erzeugt wurde, dadurch, daß die Erfolgsinjektion nach der von Fischer und Kaiserling (41) ausgearbeiteten Methode in die subserösen und submucösen Lymphplexus gegeben wurde. Dabei zeigte

sich, daß die allergische Entzündung am Dünndarm wesentlich schneller auftritt und abläuft als an Magen oder Dickdarm. An allen untersuchten Stellen kam es im Beginn zu dem charakteristischen Ödem und der Verquellung mit Zellaustritten besonders in die Submucosa und schließlich zur Nekrose der Schleimhaut.

Durch die oben genannte Injektionsweise gelang es Fischer und Kaiserling (41), die hyperergische Entzündung auch an der *Kaninchenappendix* hervorzurufen. Es kam schließlich auch hier zu einem umschriebenen Schleimhautdefekt, von dem aus sich die Entzündung, durch sekundäre Mischinfektion noch angefacht, weiter ausbreitete. Als Restzustände wurden bei Ausheilung ausgedehnte Verwachsungen mit Vernarbung und teilweiser Obliteration der Lichtung beobachtet. — Die Lymphgefäße zeigten bei dieser Applikationsweise des Antigens ähnliche Veränderungen wie die Blutgefäße: Fibrinoide Verquellung der Wandungen, geschwollene, z. T. abgeschilferte Endothelien, daneben Fibrinausflockung, Leucocyten, zuweilen Erythrocyten und oft Thrombenbildung.

Von den anderen Organen fand vor allem die *Niere* das große Interesse der Untersucher. Aber lange waren alle Versuche zur Auslösung der hyperergischen Entzündung erfolglos, so daß Gerlach (50) nach eigenen Versuchen glaubt sagen zu dürfen, daß „die Niere weder Schockorgan noch Schockgewebe" darstelle. Und doch war es schon ein Jahr vorher, 1927, den Italienern Riccitelli und Ciuffini (129) gelungen, durch Injektion der Erfolgsdosis in die Nierenarterie sensibilisierter *Kaninchen* das klinische Krankheitsbild der Glomerulonephritis mit Albuminurie, Hämaturie und granulierten Zylindern zu erzeugen. Pathologisch-anatomisch lagen dem folgende Nierenveränderungen zugrunde: Neben einzelnen sehr blutreichen Glomeruli fanden sich viele, die vollständig ischämisch waren; ihre Vasa afferentia waren kontrahiert und völlig blutleer. Einige Glomeruli waren verkleinert und komprimiert durch eine im Bowmanschen Raum befindliche Substanz, die sich mit Eosin lebhaft rot färbte. Auch sonst war der Kapselraum oft erweitert, seine Epithelien vermehrt und hypertrophisch. Die Tubulusepithelien waren degeneriert und z. T. nekrotisch, die Kerne karyolytisch; an einigen Stellen fand sich nur noch amorphe Masse. In dem interstitiellen Bindegewebe war es durch Eröffnung von Kapillaren und Praekapillaren zu Hämorrhagien gekommen.

Die Hämorrhagien beherrschten das Bild, wenn das Antigen direkt ins Nierenparenchym gespritzt wurde, wie es Hepler und Simonds (57) ausführten. Neben den Blutungen kam es außerdem zu örtlicher Nekrose, an der Glomeruli, Tubuli und Interstitium teilnahmen. In der Nähe des Herdes waren die Glomeruli meist stark hyperämisch oder mit zahlreichen Leucocyten durchsetzt, die dann auch die Umgebung infiltrierten. Das umliegende Bindegewebe zeigte sich nur wenig affiziert, das übliche Ödem war nur in geringem Grade vor-

handen. In den Sammelröhren lagen hyaline und Blutzylinder. Der Nierenschaden kam unter Narbenbildung schnell zur Abheilung.

Weitere Untersuchungen über die hyperergische Reaktion der Niere wurden später von Letterer (90) unternommen, der, nachdem er eine solche bei Kaninchen durch intraarterielle Injektion nicht erlangen konnte, die Fröhlichsche Versuchsanordnung bei *Froschnieren* anwandte. Nach Aufbringung des trockenen Antigens kam es beim gut sensibilisierten Tier zu einer sofortigen und regelmäßigen Stase in den Glomeruluskapillaren, die sich wesentlich später als beim Kontrolltier wieder löste, wenn sie dort überhaupt zustande kam. In Übertragung dieses Ergebnisses auf die menschliche Glomerulonephritis hält der Autor die hierbei erhobenen, gegenteiligen Befunde über die Blutleere bzw. Blutfülle der Glomeruli für verschiedene Stadien im gleichen Krankheitsablauf.

Mit ähnlichen Schwierigkeiten, wie sie frühere Untersucher bei der Erzeugung der allergischen Kaninchenglomerulonephritis von der Nierenarterie aus hatten, mußten auch Masugi und Sato (108) und Kaiserling und Mathies (61) kämpfen. Während die ersteren zum Zwecke der längeren Verweildauer des Antigens diesem Gummi arabicum oder Gelatine zusetzten und die Nierengefäße dann mit dem Finger zuhielten, konnten die letzteren, die selbst mit dieser Methode keinen Erfolg hatten, einen solchen erst durch Entnervung der Niere erzielen, der dann allerdings in kürzerer Zeit und schon mit geringerer Dosis auftrat. Die Ergebnisse der Autoren sind dieselben: In zahlreichen Praekapillaren und Kapillaren der Wunderknäuel herrscht Stase; in einigen liegen Fibrinthromben. Andere Glomeruli dagegen sind hyperämisch, und wieder andere sind ganz nekrotisch. In vielen Kapselräumen liegen mit Eosin stark färbbare, homogene Eiweißmassen. Die Epithelien der Tubuli sind großenteils nephrotisch verändert; in fortgeschrittenen Fällen sind sie völlig strukturlos, wie auch die Zahl der nekrotischen Glomeruli mit der Länge der Zeit zunimmt. Die Endothelien größerer Gefäße sind teils geschwollen, teils sind sie fast ganz zugrundegegangen; die Wand selbst ist oft fibrinoid umgewandelt. Eigentümlich ist, daß, wo diese starken Gefäßveränderungen, die sehr an die Periarteriitis nodosa erinnern, vorliegen, das Nierenparenchym ziemlich intakt ist. Im ganzen genommen besteht eine erhebliche Ähnlichkeit der erzeugten Nieren- und Gefäßveränderungen mit Bildern der menschlichen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa, worauf auch von den Autoren, besonders den japanischen, hingewiesen wird.

In der *Leber* von *Kaninchen* kommt es bei ihrer verhältnismäßigen Armut an schützendem Bindegewebe bei direkter Antigeninjektion zu ausgedehnten Nekrosen der Leberzellen, zu starker Erweiterung der Kapillaren und zu Blutungen ins Gewebe. Aber auch in der Umgebung der Injektionsstelle sind die Leberzellen als Zeichen

der Schädigung schlechter färbbar und schwach basophil granuliert. Die Läppchenzeichnung und die radiäre Anordnung der Leberzellen sind nur noch angedeutet vorhanden; allein um die Zentralvene ist durch eine Vermehrung des Reticulo-Endothels und die Kapillarerweiterung die Zeichnung etwas deutlicher. In den interlobulären Räumen finden sich um Gallengänge und Gefäße Infiltrate von monocytenähnlichen Zellen. Andere, die wegen ihres reichlichen Plasmagehaltes und des verhältnismäßig kleinen Kernes als Plasmazellen imponieren, liegen als Reaktion des R.E.S. in den Kapillaren. Unter der Kapsel ist an der Injektionsstelle das Lebergewebe vakuolig oder fibrinoid entartet. Die Kapsel selbst ist dort zu einer sklerotisch-fibrillären Fascie geworden, die narbig eingezogen und mit dem Diaphragma costale verwachsen ist; die übrige Oberfläche der Leber ist überall glatt. — Dieser Befund, der 7 Tage nach der Erfolgsinjektion von Alessio (3) erhoben werden konnte, wurde später in einer kurzen Mitteilung von Choi (30) z. T. bestätigt.

Die allergische Reaktion der *Kaninchenmilz*, wie sie auftritt bei Durchspülung mit dem homologen Antigen, äußert sich nach 12—24 Stunden in nekroseartiger Umwandlung der Lymphfollikel (65). Die Lymphocyten sind z. T. zerfallen und ihre Kerntrümmer von den aktivierten Reticulumzellen, die vergrößert und aufgehellt sind, phagocytiert. Mit diesen Veränderungen erinnert die Milz an solche bei Infektionskrankheiten, wie Diphtherie usw. — Hierbei soll hervorgehoben werden, daß die Durchspülung anderer Organe, von einer Reticulo-Endotheliose der Leber abgesehen, ohne bemerkenswerte Schäden blieb, so daß die Veränderungen an der Milz wohl zu deuten sind als erhöhte Tätigkeit des R.E.S., um in den Körper gelangte Schädlichkeiten zu eliminieren.

Auch an den *Testikeln* wurde die Auslösung der hyperergischen Entzündung versucht. Intraperitoneal mit geringen Dosen von Eiweiß vorbehandelte *Meerschweinchen* erhielten drei Wochen später die Erfolgsinjektion von 1 mg in die Hoden (99). 2 Tage nach dieser Erfolgsdosis ergab sich an den Testes eine geringe Epitheloid- und Rundzelleninfiltration mit leichter Eosinophilie. Irgendwelche Affektionen des Parenchyms fanden sich nicht. Ein 3 Monate später getötetes Tier wies eine geringe, interstitielle Hyperplasie und Wanderzelleninfiltration auf. Da Kontrolltiere jedoch ähnliche Hodenveränderungen zeigten, geht die Ansicht der Autoren Long und Seyfarth (99) dahin, daß es an den Testikeln eine dem Arthus'schen Phänomen der Haut gleichzusetzende Entzündung nicht gäbe. Den Vorwurf, der gemacht werden könnte, daß die Gaben zu klein gewesen seien, weisen sie damit zurück, daß ein Tier durch die Erfolgsdosis einen anaphylaktischen Schock erlitten hätte.

Schließlich sollen noch die Veränderungen und der Ablauf der hyperergischen Entzündung an Hirnhäuten und Hirn geschildert wer-

den. Bei den Versuchstieren handelte es sich um *Kaninchen*, die sowohl Sensibilisierungs- wie Erfolgsgaben durch den Occipitalstich erhielten (151). Wie bei dem Bau der *Hirnhäute* nicht anders zu erwarten, fehlte ein umschriebener Herd. Dafür fand sich nach 3—5 Tagen ein eitriges Exsudat in den Räumen der Arachnoidea. Das Bindegewebe der weichen Hirnhäute zeigte das Bild der fibrinoiden Umwandlung. Auch die Wandungen der Arterien waren meist im Sinne der fibrinoiden Verquellung und Nekrose verändert; die Lumina waren oft durch hyaline Thromben verlegt. Auch klinisch wiesen die Tiere nach der Erfolgsinjektion die Zeichen der Meningitis auf (151).

Wurde die Erfolgsinjektion intracerebral vorgenommen, so resultierten neben der Meningitis schwerste Schädigungen des *Gehirns* (133, 139), die nur wenige *Kaninchen* überlebten. Makroskopisch war die betreffende Hirnhemisphäre vergrößert und sehr blutreich, die Mittellinie dadurch zur anderen Seite verlegt. Auf dem Schnitt war die Hirnsubstanz erweicht und stark hämorrhagisch verändert; die Umgebung dieses hämorrhagischen Bezirkes wies ein deutliches Ödem auf. Histologisch fanden sich in Analogie zum Arthus'schen Phänomen der Haut ein generalisiertes Ödem mit seröser und blutiger Exsudation und Leukocyteninfiltration. Besonders an der Peripherie waren das erwähnte Ödem, die Erweiterung der perivasculären Räume und die Infiltration mit Leucocyten ausgeprägt. Das Zentrum zeichnete sich durch den Schwund fast aller nervösen Elemente aus; wo diese noch vorhanden, waren sie blasig umgewandelt. Die Blutgefäße waren z. T. zerrissen; oft umgaben sie Leucocytenmäntel. Das Endothel der Kapillaren war ödematös gequollen, in den Lumina fanden sich viele weiße Blutzellen. Lebten die Tiere länger, so konnten Zeichen beginnender Reorganisation festgestellt werden. Gliazellen und -fibrillen waren in Proliferation begriffen. Die vorher hauptsächlich peripher gelegenen Leucocyten befanden sich nun mehr im Zentrum des Herdes; noch vorhandene perivasculäre Infiltrate bestanden jetzt aus Lymphocyten.

Der Besprechung der Schäden des Gehirns soll angeschlossen werden die der an den peripheren Nerven, die ja immer bei den lokalen Entzündungen mitbeteiligt sind. Schon Fröhlich und Gerlach machten auf die Verquellung und Auftreibung der Nerven aufmerksam. Eingehend sind die Veränderungen neuerdings von Lasowsky und Kogan (84) beschrieben worden, weshalb sie hier noch einmal Erwähnung finden sollen. In den ersten Stunden nach der Erfolgsinjektion sind Peri- und Endoneurium gequollen und diffus mit Leucocyten infiltriert. Die Nervenfasern zeigen in größerer Anzahl groben Zerfall und feine Aufsplitterung der Neurofibrillen. Nach 24 Stunden sind die Nervenfasern in kleinste Fragmente zerfallen; oft sieht man nur noch die Hüllen mit den Schwannschen Kernen. Nach 2—3 Tagen findet man neben perivasculären, histiocytären Granulomen auch solche im

Perineurium. Unversehrte Nervenfasern sind dann überhaupt nicht mehr vorhanden. Die nun folgende Zeit steht im Zeichen der Regeneration; so weisen auch die Reste der Nervenfasern an ihren Enden knollige Verdickungen auf. Die Wallersche Degeneration bleibt vorerst noch bestehen.

## Die Fernwirkungen des Allergens.

Schon eingangs wurde festgestellt, daß die lokale hyperergische Entzündung aufzufassen ist als eine Maßnahme des Organismus, durch die er sich vor dem Eindringen des nun zum Gift gewordenen Antigens in den allgemeinen Kreislauf schützt. Es reicht jedoch diese Schutzvorrichtung nicht immer aus, die Resorption des Antigens ganz zu verhindern. Oft finden sich daher in der näheren und weiteren Umgebung des Entzündungsherdes gleichfalls Zeichen seiner Einwirkung (69). Da auf dem ferneren Wege ins Innere des Körpers das Gift als weitere Schranken die Lymphknoten zu passieren hat, kann es auch an diesen, besonders den regionären, Spuren seines Durchtrittes hinterlassen (52, 123). So tritt als Reaktion des lymphatischen und reticuloendothelialen Gewebes eine Schwellung der Lymphknoten auf, die sich mikroskopisch in einer Hyperplasie des gesamten Lymphdrüsenapparates kenntlich macht. Die Keimzentren sind vermehrt und vergrößert, Lymphoplasten und Lymphocyten hypertrophisch. Daneben besteht eine allgemeine Hyperplasie des Reticulumgewebes mit zahlreichen Mitosen der Reticulumzellen; in der Randzone der Rinde findet man außerdem reichlich Zellen mit großem, blassen Kern, die entweder als hypertrophische Reticulumzellen oder Lymphoplasten aufzufassen sind.

Wird die Erfolgsinjektion intravenös gegeben, so werden alle sich bei der subcutanen Injektion in den Weg stellenden Schranken weitgehend umgangen. Es kommt zum anaphylaktischen Schock, der jedoch bei geeigneter Dosierung nicht immer tödlich zu verlaufen braucht. Bei genügender Vorsicht läßt sich das Antigen sogar wiederholt intravenös injizieren; das Tier macht einen „protrahierten Schock" durch. Hierbei kann das Antigen im Körper seine volle Wirksamkeit entfalten, die sich ähnlich äußert wie bei der lokalen hyperergischen Entzündung, wobei ebenso wie dort die vermeintlichen Schädigungen aufzufassen sind als Abwehrmaßnahmen des Organismus. Entsprechend der Auffassung Rößles (135) von der Entzündung als einer Systemerkrankung des Bindegewebe-Gefäßapparates und der hyperergischen als einer das Maß der gewöhnlichen Entzündung übersteigenden finden sich die pathologischen Veränderungen der inneren Organe vorwiegend am Gefäß-Bindegewebe. Es sollen daher, um Wiederholungen zu vermeiden, die hier ablaufenden, im wesentlichen immer gleichen Schäden im Zusammenhang besprochen werden. Der erste, der auf solche beim *Meerschweinchen* (23) und später beim *Kaninchen* (24) aufmerksam gemacht hat, war der Amerikaner Boughton. Er fand sie außer an den Lungen an *allen Organen*, besonders an Leber und Milz. Die Schäden betrafen überwiegend kleinere Arterien; an Venen, Kapillaren und der Aorta wurden sie von ihm nicht gefunden. Hauptsächlich bestanden sie in Schwellung und Ödem der Intima. Die

Endothelzellen, deren Kerne palisadenartig aufgerichtet waren, entarteten später körnig und vakuolig; daneben waren wiederum auch Zeichen von Regeneration vorhanden. Die Lamina elastica interna war aufgesplittert, die Media teilweise, insbesondere zur Lichtung hin, ebenfalls verquollen und ödematös. Häufig fanden sich perivasculäre Zellinfiltrate. Diese fehlten jedoch bei Tieren, die lange nach der letzten Injektion getötet wurden; auch die anderen Schäden hatten sich dann weitgehend zurückgebildet.

Ähnliche Befunde wie die Boughtons wurden später von Klinge und seiner Schule (69, 70, 164) erhoben und eingehend studiert. Darnach finden sich die Gefäßveränderungen in näherer und weiterer Umgebung vom lokalen Entzündungsherd im Mesenchym des ganzen Körpers, besonders aber im Herzen. Arterien und Venen aller Größen weisen herdförmige, hyaline Verquellungen des subendothelialen Bindegewebes auf, die bis in die Media reichen und andererseits die Lichtung einengen können. Das Endothel darüber ist meist erhalten, oft sogar in Proliferation begriffen. Da diese Aufquellungen denen des Bindegewebes bei der lokalen hyperergischen Entzündung entsprechen, mit ihnen das gleiche färberische Verhalten und Aussehen besitzen, rechnet sie Klinge gleichfalls zu den fibrinoiden Nekrosen. In der Media, die, wie gesagt, ebenfalls aufgelockert ist, lassen die elastischen Elemente oft größere Hohlräume zwischen sich, die dann mit Lymphocyten und leicht basophilen Zellen mit großblasigem Kern, wohl Histiocyten, angefüllt sind. Auch die Adventitia ist zuweilen ödematös und zellreich; oft liegen die Zellen in ganzen Mänteln um die Gefäße, oft mehr in Form von Granulomen. Letztere kommen besonders häufig im Herzmuskel vor, wo sie den Aschoff-Tawara-Geipelschen Knötchen sehr ähnlich sind. Kommt statt Pfs das toxischer wirkende Schweineserum zur Anwendung, so sind in gleicher Weise wie alle übrigen Blutgefäße auch Aorta und Arteria pulmonalis vom hyperergischen Gewebsschaden befallen (60): Im Bereiche von adventitiellen Zellanhäufungen ist die Media ödematös und schleimig aufgequollen und von Lympho- und Histiocyten durchsetzt. Die Intima weist beetartige Verdickungen auf und ist gleichfalls reich an Zellen, die z. T. palisadenartig aufgereiht sind. — Daß derart geschädigte Gefäße die Grundlage für spätere atherosklerotische Veränderungen abgeben können, konnte Schmitt (142) zeigen, der im Serumhyperergieversuch durch Zuführung geringster Mengen Cholesterin eine Lipoidinfiltration in Intima und Media der Aorta und der Kranzgefäße erzielte, die manchmal sogar von Verkalkung gefolgt war.

Wegen der Wichtigkeit der Klingeschen Befunde, besonders der am Herzen erhobenen, und der Schlußfolgerungen, die dieser Autor aus ihnen zieht (s. später), sind seine Untersuchungen oft nachgeprüft worden. Die meisten Forscher, wie Apitz (6), Masugi und Mitarbeiter (110), Bachmann (12) und Metz (111) gelangten zu den-

selben Ergebnissen, wobei noch hervorzuheben ist, daß der letztgenannte Autor sie auch bei *weißen Ratten* erzielen konnte: Die Gefäße von *Herz*, *Nieren* und *Lungen* wiesen nach protrahierter Pfs-Behandlung perivasculäre Infiltrate lympho-leuco-histiocytärer Natur, Homogenisierung und Verquellung der eigentlichen Gefäßwand auf, die bei kleinen Gefäßen oft bis zum Verschluß des Lumens führten.

Diesen Untersuchungen stehen Arbeiten von Dschu-Yü-Bi (38) und Scalabrino (140) gegenüber, die beide unter Benutzung von Pfs bei Kaninchen keine Gefäßveränderungen feststellen konnten. Ersterer mißt selbst die Schuld an dem Mißerfolg der sehr geringen, von ihm gespritzten Serummenge bei und bestreitet nicht, daß größere Mengen Serum zu den oben geschilderten Gefäßschäden führen können. Dagegen will Scalabrino auch mit großen, zwar nur einmal injizierten Dosen von Pfs-Albumin bzw. Globulin Gefäßveränderungen nicht gesehen haben. Da er zum andern auch niemals einen anaphylaktischen Schock beobachtet hat, erhebt sich die Frage, ob hier nicht Fehler in der Methode unterlaufen sind, die einen Erfolg versagt haben. Auf Grund der zahlreichen Untersuchungen besteht jedenfalls kein Zweifel, daß die Fernwirkungen des Antigens sich in erster Linie an den Gefäßen, und unter diesen besonders an den Coronararterien, bemerkbar machen.

Einhergehend mit den Veränderungen an den Gefäßen der inneren Organe kommen solche an diesen selbst vor. Meistens stehen sie in Verbindung mit den Gefäßaffektionen, oft scheinen sie auch von ihnen unabhängig zu sein. (Wie wohl ersichtlich, soll hier nicht auf die pathologischen Veränderungen eingegangen werden, die an den verschiedensten Organen von im akuten Schock gestorbenen Tieren beobachtet und daher oft als letztliche Todesursache angesehen worden sind (Schockorgane)). Am *Herzen* konnte Longcope (94, 96) bei *Meerschweinchen*, *Katzen*, *Hunden*, am meisten und ausgeprägtesten jedoch bei *Kaninchen* kleine Herdveränderungen des Muskels feststellen, wo die Fasern geschwollen waren, und diese die Querstreifung teilweise verloren hatten. Das Sarcoplasma war zu einer undefinierbaren, homogenen Masse geworden, die eine von der normalen abweichende Färbbarkeit aufwies, indem sie sich mit Eosin leuchtend rot färbte. Diese Nekroseherde waren angefüllt mit mehr oder weniger dichten Anhäufungen von Rundzellen. Ein wohl späteres Stadium zeigte geschädigte Muskelfasern in einem Netz von Bindegewebe eingebettet, in dem sich noch hier und da einige Zellen eingelagert vorfanden. Eine besondere Anordnung der Nekroseherde, etwa um Gefäße, konnte Longcope nicht feststellen. Im ganzen erinnerte das Bild, zumal bei Tieren, die viele Injektionen erhalten hatten, an das einer herdförmigen, gelegentlich diffusen, chronischen Myocarditis.

Ähnliche Myocardschäden, jedoch mehr vom interstitiellen Bindegewebe und den darin befindlichen, kleineren Coronarästen ausgehend,

beobachteten Klinge (69, 70) und andere Autoren (6, 60, 164). Nach diesen bestehen sie aus herdförmigen, entzündlichen Infiltrationen verschieden großer Ausdehnung. Das Bindegewebe ist wachsartig gequollen und schollig zerfallen und enthält neben plasmareichen Zellen mit großem Kern gewucherte Bindegewebszellen, Lymphocyten und leicht basophile, riesenzellartige Bildungen mit mehreren Kernen. Größere Herde reichen bis in die Muskulatur, die dann gleichfalls geschädigt ist. Die Fasern nehmen unter Verlust der Querstreifung eine stärkere Rotfärbung an, ihre Zwischenräume sind verbreitert und mit zelligen Bestandteilen ausgefüllt. In älteren Stadien sind diese Herde in Narbengewebe umgewandelt und gleichen dann sehr den Aschoff-Tawara-Geipelschen Knötchen beim Rheumatismus. Außer den Myocardveränderungen fanden sich zuweilen auch solche am Endocard. Es waren dies, besonders an der Mitralis gelegene, glasige Verquellungen des subendothelialen Bindegewebes, das zwischen seinen Fasern feine, schollige Massen mit umgebender Zellproliferation, darunter auch jene oben erwähnten Riesenzellen, erkennen ließ. — Bei Nachprüfung der Untersuchungen von de Vecchi (165), der durch einmalige, intravenöse Injektion von Rheumatikerserum entzündliche Infiltrationen im Herzmuskel von Kaninchen und Hunden erzeugte, die nach seiner Behauptung den Aschoffschen Knötchen entsprächen, konnte Bachmann (12) auf gleiche Weise nichts Derartiges erzielen. Wohl aber fand er nach mehrfacher Injektion von Serum rheumatisch erkrankter, aber auch gesunder Menschen die von Klinge und Mitarbeitern mitgeteilten, von den ebenfalls betroffenen Coronargefäßen ausgehenden Veränderungen des Herzmuskels.

Nächst dem Herzen sind die Nieren am meisten befallen; nach einigen Autoren, wie Longcope (94) und Boughton (22, 24), sind sie die überhaupt am regelmäßigsten beteiligten Organe. Longcope (94) berichtet als erster ausführlich über *Nierenveränderungen*, die er bei *Meerschweinchen*, *Kaninchen*, *Hunden* und *Katzen* nach langdauernder Eiweißdarreichung erzielt hat. In die Augen fallend waren die über die ganze Niere verteilten Rundzelleninfiltrate im Interstitium, die von der Intermediärzone strahlenförmig zur Papille zogen; in der Rinde waren sie oft umgrenzt. Daneben fanden sich ausgedehnte, nephrotische Schäden an den Henleschen Schleifen und den Sammelröhren. Das Epithel war dort zum großen Teil nekrotisch und abgeschilfert; die Tubuli waren erweitert und mit hyalinen Zylindern angefüllt. Die Endothelien der Glomeruluskapillaren waren geschwollen und in Proliferation begriffen, gelegentlich auch geschädigt. Bei anscheinend älteren Zuständen zogen den erwähnten Infiltrationen entsprechend Narben vom Mark zur Rinde.

Fast gleiche Befunde erhob auch Boughton (22, 24) bei *Meerschweinchen*. Er betont jedoch im Gegensatz zu Longcope die Gefäßveränderungen (s.o.), die die Nierenschädigungen begleiten. Die Niere

war im ganzen hyperämisch und z. T. von kleinen Blutungen durchsetzt; das Interstitium der Papillen häufig ödematös. Auch Boughton beobachtete massige Infiltrate insonderheit in der Rinde und um Blutgefäße gelagert. Das Epithel der gewundenen Harnkanälchen und das im aufsteigenden (?) Ast der Henleschen Schleife wies Zeichen von Degeneration und Nekrose auf und war teilweise desquamiert. Andererseits fand sich auch oft Regeneration. Das Glomerulusendothel war gequollen und proliferiert. Ebenso war das Epithel der Bowmanschen Kapsel in Proliferation begriffen; einmal war diese auch fibrös verdickt. — Von beiden Autoren wird die Ähnlichkeit der von ihnen erzeugten Zustandsbilder mit der menschlichen Nephritis hervorgehoben.

Dagegen glaubt Vaubel (164) die von ihm beobachteten *Nierenschädigungen* bei *Kaninchen* nicht im Sinne einer Nephritis deuten zu können. Aber auch er stellte eine lebhafte Proliferation im interstitiellen Bindegewebe fest, die in Anhäufungen von kleinen Rund- und jungen Bindegewebszellen bei Gegenwart großer lymphoider und basophiler Zellen, deren Kerne angeschwollen und deren Protoplasma vermehrt erschienen, ihren Ausdruck fand. In diesem „Resorptionsgewebe" lagen oft noch Reste von Nierenkanälchen und Glomeruli, von denen die letzteren manchmal hyalin umgewandelt waren. Sonst war das Parenchym intakt; insbesondere konnten nephrotische Schäden nicht festgestellt werden. Wohl fanden sich ab und zu in einigen Kanälchen hyaline Zylinder. Der Kapselraum der Glomeruli war zuweilen erweitert und mit zellfreiem Exsudat angefüllt; bei anderen lagen in den Schlingen eigenartige, kugelige Gebilde, die aus einer homogenen, sich mit Eosin stark färbenden Substanz bestanden, die das Lumen der Kapillaren auftrieben und so den Charakter von hyalinen Thromben hatten.

Ganz und gar lehnen Bell und Hartzell (13, 14) die Ansicht Longcopes ab, daß es sich bei den von ihm erhobenen Nierenbefunden um Nephritiden handeln könne, die auf allergischer Grundlage beruhen. Vielmehr glauben sie, daß die auch von ihnen beim Kaninchen festgestellten Veränderungen durch Infektionen bedingt seien, denen unter Umständen die Sensibilisierung den Weg geebnet habe. Zum Beweis ihrer Anschauungen führen sie die Tatsache an, daß aus den affizierten Nieren kulturell Streptococcen zu züchten gewesen seien.

In der *Leber* kommt es nach lange und oft gegebenen Seruminjektionen auch wieder am ausgeprägtesten bei *Kaninchen*, ebenfalls, nur weniger ausgesprochen bei *Katzen*, nicht dagegen bei Meerschweinchen und Hunden zu chronischen Schädigungen (Longcope 94, 95): Im periportalen Gewebe werden reichlich Rundzelleninfiltrate gefunden; daneben besteht auch eine gewisse Proliferation von Fibroplasten. Das Parenchym, insonderheit in der Peripherie, weist kleine Herdnekrosen auf, deren Größe 3—4 Leberzellen bis zu einem Drittel des Leberläppchens umfaßt. Hier ist das Gewebe geschwollen und mit Eosin leuch-

tend rot färbbar; die Zellgrenzen sind aufgehoben, die Kerne geschrumpft und aufgelöst. Andere Leberzellen sind vakuolig entartet. Thromben als Ursache dieser Schädigung werden nicht gefunden. Längere Zeit, etwa 2 Monate, nach der letzten Injektion ist es zur Bildung festen Bindegewebes in den periportalen Räumen gekommen, das die Läppchen ganz oder teilweise umschließt und nur wenige, mononucleäre Zellen enthält. 4 Monate später ist die Cirrhose schon makroskopisch sichtbar.

Spätere Untersucher, wie Vaubel (164) und die von anderen Gesichtspunkten ausgehenden Pentimalli (123) und Epstein (39), konnten bei Kaninchen zwar ebenfalls eine Hyperplasie des lymphohistiocytären Apparates im Glissonschen Gewebe beobachten, wobei ihnen das teilweise Überwiegen der basophilen Elemente auffiel; Nekroseherde des Parenchyms wurden jedoch nur in den seltensten Fällen gefunden. Dafür war immer eine starke Blutfülle des Organs vorhanden, in dem das Reticulo-Endothel aktiviert und hypertrophisch war. Manchmal sah Vaubel in der Lichtung von Venen und Kapillaren die schon in den Nieren bemerkten hyalinen Thromben. Eine ähnliche Substanz fand er bei einigen Tieren zwischen Leberzellbalken und Kapillarwandzellen bandartig abgelagert, so daß die Leberzellen zusammengedrückt erschienen. Wie der Autor ausdrücklich betont, handelte es sich hierbei nicht um Amyloid.

Bell und Hartzell (13, 14), die die Longcopeschen Versuche wiederholten und zum Vergleich gleichzeitig viele, anscheinend gesunde Tiere untersuchten, fanden auch bei diesen ziemlich regelmäßig Lymphocyteninfiltrate im periportalen Gewebe der Leber. Da sie außerdem ähnliche Zellanhäufungen, wie sie Longcope beobachtete, in Herz und Nieren feststellten, glauben sie all den von diesem Autor erhobenen Befunden wenig Bedeutung beimessen zu dürfen.

An den *Lungen* von *Meerschweinchen* sollen nach Longcope (94) ähnliche, jedoch weit weniger ausgedehnte Veränderungen, wie sie Friedberger, Ishioka u. a. bei der lokalen hyperergischen Entzündung feststellten, zu finden sein. Sie bestehen in kleinen, bronchopneumonischen Herden und, später auch von Pentimalli (123) gesehenen, peribronchialen und perivasculären Anhäufungen lymphocytärer Elemente. Im Gegensatz hierzu konnte Vaubel (164) keine nennenswerten, vom normalen abweichende Veränderungen verzeichnen.

Dafür stellten dieser Autor und die schon genannten Forscher Pentimalli (123) und Epstein (39) an der *Kaninchenmilz* eine Vermehrung des lymphatischen und des Reticulumgewebes bei allgemeiner Vergrößerung und Hyperämie des Organes fest. Die Follikel waren hyperplastisch und wiesen gewucherte Reaktionszentren mit stark vergrößerten, hellen Zellen auf, deren Kerne ebenfalls sehr geschwollen waren. – Im wesentlichen bestanden also die Veränderungen

der Milz, ähnlich wie an Leber und Lymphknoten, in einer Hyperplasie und Aktivierung des lympho-reticulo-histiocytären Apparates.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß, abgesehen von den Gefäßschäden in Herz, Nieren, Leber und Milz, die anscheinend ziemlich regelmäßig vorkommen, die Erscheinungen an dem Parenchym der inneren Organe dank der besonderen Fähigkeiten des Gefäß-Bindegewebes einschließlich des Reticuloendothels z. T. sehr geringfügig, zum anderen äußerst fraglicher Natur sind.

## Die Lokalisierung der latenten Hyperergie.

Bei rückblickender Betrachtung der allgemeinen Schädigungen erscheint es fast wunderbar, daß bei der intravenösen Zufuhr des Antigens dieselben so gering sind, da infolge Wegfallens des Schutzwalles, den die lokale, hyperergische Entzündung darstellt, dieses ja mit dem Blutstrom in alle Organe gelangt. Da muß man sich wieder der Schutzmaßnahmen des Körpers erinnern, die auch in diesem Falle eine volle Auswirkung des Giftes verhindern. Bei der Injektion tritt schon an sich eine Verdünnung des Antigens ein, das dann durch den immer, mehr oder weniger stark auftretenden Schock im Blut und in den Schockorganen weitestgehend neutralisiert wird. Der Rest wird durch die Tätigkeit des aktiven Mesenchyms einschließlich des reticulo-endothelialen Systems und des Endothels des Gefäßnetzes unschädlich gemacht. Insbesondere ist es das Gefäßsystem mit einem Endothel, das einen mühelosen Ein- und Durchtritt ins Gewebe verhindert; ja, es kann bei geringeren Dosen zu einer regelrechten Endothelsperre kommen. Aus diesem Grunde eben findet man vor irgendwelchen Organschäden zuerst Veränderungen der Gefäßwand und des begleitenden Bindegewebes. Aber selbst die Erzeugung solcher ist nur durch Zufuhr relativ und absolut großer Antigenmengen möglich. — Im folgenden Abschnitt soll nun gezeigt werden, daß es andererseits mit teilweise sehr geringen Gaben gelungen ist, die allgemeine, allergische Umstimmung des Körpers durch bestimmte Maßnahmen auf einen Bezirk oder ein Organ zu lokalisieren. Anders ausgedrückt: Es genügt eine Irritation des Gewebes durch einen unspezifischen Reiz, die etwa im Organismus noch kreisenden Antigenmengen auf das funktionell abgeänderte Gewebsgebiet zu konzentrieren, sie zur Wirksamkeit gelangen und auf die Weise eine typische hyperergische Entzündung entstehen zu lassen, wie wenn dorthin eine Erfolgsinjektion gegeben worden wäre. Alle Versuche, die in neuerer Zeit in dieser Richtung hin unternommen worden sind, gehen zurück auf Auer (11). Dieser Autor beobachtete, daß sich bei sensibilisierten Hunden um eine kurz nach einer intravenösen Erfolgsinjektion angelegte Operationswunde ein eigenartiges Ödem im Gewebe bildete, das später in Nekrose überging. Als Erklärung nahm er an, daß der durch die Wunde gesetzte, geringe Entzündungsreiz genügt habe, das kreisende Antigen dort Fuß fassen zu lassen. Zur Stütze dieser Erklärung unternahm er einen weiteren Versuch: Kurz nachdem sensibilisierte Kaninchen eine intravenöse Erfolgsinjektion erhalten hatten, wurde, um einen Entzündungsreiz zu setzen, ein Ohr mit Xylol bestrichen. Die Folge war eine starke, nekrotisierende Entzündung des Ohres, die allerdings später einsetzte als die durch alleinige Xyloleinwirkung entstandene, dafür aber umso länger und heftiger bestehen blieb. Bei Nachuntersuchungen durch

Tannenberg (158) und Rezzesi (127) konnten ähnliche, graduell zwar wechselnde Befunde erhoben werden. Tannenberg macht dabei auf einen Widerspruch aufmerksam: Nach Arthus und Gerlach führe die hyperergische Entzündung am Ohr niemals bis zur Nekrose, wie Auer sie beobachtet habe; es könne sich daher bei der letzteren kaum um eine anaphylaktische handeln. Bei einem Versuch mit Kantharidenpflaster stellte er sogar eine Abschwächung der Entzündung bei sensibilisierten gegenüber normalen Tieren fest.

Trotz dieses Widerspruches hat die Mitteilung Auers spätere Untersucher maßgeblich beeinflußt zu versuchen, die allgemeine Allergie auf ähnlichen Wegen zu lokalisieren. So gelang es Chini (27) durch *Ätherinjektionen* ins Kniegelenk, die vor oder gleichzeitig mit der intraperitonealen oder subcutanen Erfolgsinjektion gegeben wurden, bei Kaninchen eine allergische Entzündung mit Schwellung, Rötung, Hitze und Schmerzhaftigkeit zu erzielen. Während die durch Äther allein hervorgerufene Kniegelenkentzündung in 48 Stunden abklang, hielt die hyperergische 5—6 Tage an. Bei längerer Verabreichung des Antigens resultierte in dem einmal so geschädigten Kniegelenk eine auch röntgenologische sichere, chronisch-deformierende Entzündung. Mit *Chloroform* waren die Resultate ganz ähnlich (29). Fußend auf der Beobachtung Rondonis (133), daß Uratbeimengung zu dem Serum das Arthussche Phänomen am Kaninchenohr zu verstärken vermag, und andererseits auf der Überlegung, daß Harnsäure als ein im Körper vorkommender Stoff „physiologischer" wäre, wurden von Chini (28) dieselben Versuche mit *Harnsäure* unternommen, die ebenfalls zu gleichen Ergebnissen führten. Auch hier entstand bei längerer Anwendung eine chronische Entzündung mit Ausfransung des Gelenkkopfes. Daß *Milchsäure* die gleiche Wirkung hat, konnte Vanotti (163) zeigen. Durch Injektion von Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung (wobei die Milchsäure der wirksame Faktor ist) ins Kniegelenk von Kaninchen, gleichzeitig gegeben mit subcutanen Sensibilisierungs- oder intraperitonealen Erfolgsdosen, konnte er Entzündungen des Gelenkes erzielen, die von einfacher Infiltration bis zur schwersten, eitrigen Synovitis mit folgender Pannus- und Bindegewebsneubildung gingen.

Außer den chemischen wurden auch physikalische Methoden angewandt, die Endothelschranke zu durchbrechen. So lokalisierte Vaubel (164) die hyperergische Entzündung auf das Kaninchenknie, indem er es einem starken *Kälte*reiz, nämlich Kohlensäureschnee, aussetzte. Je nach der Art der Vorbehandlung, ob subcutan oder intravenös, verlief die Entzündung verschieden stark. Von geringgradiger Hyperplasie der Synovialmembran und einigen perivasculären Granulomen an der Basis der Menisci über fibrinoide Entartung einiger Gelenkzotten bis zur ausgedehnten Nekrose des paraarticulären Gewebes wurden alle Grade der hyperergischen Gelenkentzündung festgestellt.

Gleichfalls durch Einwirkung von Kohlensäureschnee auf den Oberschenkel von mit Schweineserum sensibilisierter Kaninchen, die gleichzeitig mit der Abkühlung eine intravenöse Erfolgsinjektion bekommen hatten, erzeugte Knepper (77) eine hyperergische Entzündung des Bindegewebes und der Gefäßwände mit scholligem Zerfall und teilweiser Zerstörung der Muskulatur. Die Haut des Oberschenkels stieß sich als Nekrose ab. Tiere, die 14 Tage nach der Kältebehandlung getötet wurden, wiesen eine starke, interstitielle Myositis mit Verkalkung nekrotischer Muskelabschnitte auf. Dieselben Ergebnisse erhielt Yasukawa (172) an der mit Chloräthyl besprayten Extremitätenmuskulatur von Kaninchen und Affen; auch er hebt die Gefäßveränderungen hervor. Die Abkühlung der Gelenke durch Eiswassereinspritzungen brachte ihm dagegen keinen Erfolg.

Daß ähnlich wie Kälte auch *Wärme* wirkt, konnten Rezzesi (127) und Knepper (77) am Kaninchenohr zeigen. Während in die Vene des einen Ohres die Erfolgsdosis gegeben wurde, ward das andere für ½ Stunde in auf 40 Grad erwärmtes Wasser gehalten. Nach 3 Tagen fanden sich an den schon makroskopisch stark entzündlich veränderten Ohren histologisch fibrinoide Verquellungen des Bindegewebes mit teilweiser Nekrose und zelligen Anhäufungen, subendotheliale Verquellungen und zellige Infiltrationen der Gefäßwände. 14 Tage später beherrschten die fibrinoiden Nekrosen das Bild. In einigen Gefäßen lagen thrombosierende Intimagranulome, deren Zentrum fibrinoid nekrotisch umgewandelt war, andere wiesen eine produktiv obliterierende Intimaentzündung mit perivasculären Infiltraten auf (77).

Endlich soll noch die *traumatische Schädigung* der Gelenke durch Beklopfen mit einem Metallhammer Erwähnung finden. Bei genügender Intensität kommt es zur Nekrose mit später folgender Zellproliferation im paraarticulären Gewebe (Vaubel (164)).

Neue und bis dahin noch ungewöhnliche Wege ging Knepper (77) in einer groß angelegten Arbeit über die Lokalisierung der allergischen Hyperergie, die deswegen umso wertvoller ist, weil er Reize zur Anwendung brachte, welche schon normalerweise ein Lebewesen treffen können. Ausgehend von dem Gedanken, daß die hyperergische Arteriitis namentlich im Herzen, als einem Organ, das einer erhöhten *funktionellen Belastung* unterliegt, vorkommt, ließ er sensibilisierte Kaninchen 5—10 Minunten in einer Lauftrommel laufen und gab ihnen kurz vor- oder nachher eine intravenöse Erfolgsinjektion von nur 1—2 ccm Serum. Die Tötung der Tiere erfolgte 3 Tage später. Als makroskopische Veränderung fand sich bei einem Tiere eine deutliche Pericarditis, die sich histologisch als allergisch-hyperergische Entzündung mit ausgedehnten, fibrinoiden Auflagerungen und Infiltraten erwies, in denen z. T. schon Granulombildung einsetzte. Die mikroskopische Untersuchung von Herz und Lungen ergab die typischen, schon mehrfach beschriebenen hyperergischen Arteriitiden: Subendotheliale, fibri-

noide Verquellungen mit teilweise beginnender Granulombildung sowie die ganze Gefäßwand durchsetzende, entzündliche Zellinfiltrate. Im Herzmuskel selbst fanden sich zuweilen ausgedehnte, verkalkte Nekrosen und großzellige Granulome. Einmal bemerkte Knepper dieselbe fibrinoide Verquellung an der Mitralis, die schon Klinge beobachtet hatte. — Kontrolltiere waren ohne Besonderheiten (77, 79).

Da immerhin in der Wirkungsweise von chemischen Reizstoffen und den von Knepper (77) angewandten *Pharmaka* Coffein und Alkohol ein gewisser Unterschied besteht, sollen die mit diesen erreichten Resultate gesondert besprochen werden, zumal sie ja auch als menschliche Genußmittel eine erhöhte Bedeutung besitzen. Da beide Mittel u. a. gefäßwirksam sind, war von vornherein damit zu rechnen, daß die durch sie erzeugte Gefäßalteration das durch die Sensibilisierung hyperergisch gemachte Gewebe zu besonderen Reaktionen veranlassen würde. — Zusammen mit 5 ccm Pfs wurden 5 ccm einer *10% Coffeinlösung* Kaninchen intraperitoneal im ganzen 5 mal eingespritzt., jedesmal in 5 tägigen Abständen. 3 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet. Schon makroskopisch fielen die Nieren als etwas geschwollen auf. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich perivasculäre Entzündungen kleinerer Nierenarterien mit gelegentlicher Abstoßung der Endothelien und fibrinoider Aufquellung ihrer Wandung. Die Glomeruli waren teilweise fibrinoid nekrotisch zerfallen. Eine gleiche hyperergische Arteriitis wie an den Nieren lag auch an den Kranzgefäßen des Herzens vor, z. T. mit in Ausbildung begriffenen Granulomen. Gegenüber diesen Befunden waren alleinige Coffeininjektionen ohne jeglichen Erfolg. — Um die Wirkung des *Alkohols* zu studieren, wurden zu gleicher Zeit mit intraperitonealen Pfs-Injektionen in 3 tägigen Abständen $5 \times 10$ ccm eines 20% Alkohols mit der Sonde in den Magen eingeführt. Nach der Tötung der Tiere, die fast alle einen Durchfall bekommen hatten, und dann autoptisch eine Gastroenteritis aufwiesen, fanden sich bei mehreren typische Magengeschwüre mit wallartig erhobenen Rändern. Mikroskopisch war der Geschwürsgrund teils fibrinoid, teils zellig infiltriert; die Gefäße der Umgebung waren hyperergisch verändert, in den Venen lagen fibrinoide Thromben.

Da das im Körper gebildete und zu den *Hormonen* zählende *Adrenalin* gleichfalls Gefäßwirkungen entfaltet, lag auch bei ihm die Erwartung nahe, daß es die allergische Entzündung an den Gefäßen auszulösen imstande wäre: Gleichzeitig mit intravenösen Gaben von Pfs erhielten Kaninchen 2 ccm einer einpromilligen Adrenalinlösung subcutan oder 0,2 ccm der gleichen Lösung intravenös in die Ohrvene. Nach 5 solcher kombinierten Injektionen wurden die Tiere getötet. Bei den intravenös mit Adrenalin behandelten Tieren bildete sich bald, nach anfänglicher starker Entzündung, eine vollständige Nekrose der betreffenden Ohren aus. Aber auch die der subcutan gespritzten Tiere

waren geschwollen, ihre Gefäße thrombosiert. Weiterhin waren die Lebern, deren Oberfläche buntgefleckt aussah, stark geschwollen. Die Aorten zeigten hochgradige Kalkeinlagerung mit teilweisem, geschwürigem Aufbruch und stellenweiser, aneurysmatischer Erweiterung. Mikroskopisch fanden sich neben den Verkalkungen subendotheliale Granulome und zellreiche Intimapolster. Die histologische Untersuchung der Ohren ergab alle Stadien der hyperergischen Entzündung mit Beteiligung der Gefäße in Form von obliterierenden Intimaentzündungen und fibrinoiden Nekrosen. In den Lebern wurden herdförmige Nekrosen des Parenchyms gefunden. Aber auch an Herz und Lungen waren Veränderungen festzustellen im Sinne von allergisch-hyperergischen Gefäßentzündungen: Ablösung der Endothelien, fibrinoide Verquellung der Intima, die zuweilen zellreich in Form von Granulomen die Lichtung einengte; stellenweise ergaben sich Bilder einer vollkommen obliterierenden Endarteriitis (77).

Auf der in letzter Zeit stark in den Vordergrund gerückten Hypothese fußend, daß mit dem Krankheitsbild der Eklampsie eine Hyperfunktion der Hypophyse ursächlich im Zusammenhang stehe, brachte Knepper (77) das Hypophysin in Dosen von 50 Einheiten mehrmals bei sensibilisierten Kaninchen zur Anwendung. Bei Prüfung der Organe wies die Leber eine deutlich fleckige Zeichnung auf, die durch unregelmäßige Blutverteilung bedingt war. Mikroskopisch fanden sich an der Peripherie der Läppchen starke Erweiterung der Kapillaren mit Kompression der Leberzellbalken, hyaline und fibrinöse Thromben und gegen das gesunde Gewebe scharf begrenzte, anämische Nekrosen des Parenchyms. Die Nieren zeigten uns Vasa afferentia und kleinste Arteriolen Zellanhäufungen; die Gefäße selbst trugen subendotheliale, ins Lumen vorspringende Intimaverquellungen. Die Kapillarschlingen der Glomeruli waren kolbenartig aufgetrieben, ihr Inhalt verklumpt, z. T. auch hyalin thrombosiert. Im Kapselraum lag oft fibrinöses Exsudat. Die Epithelien der Harnkanälchen waren ausgedehnt albuminös degeneriert. Die Hirnsubstanz war ödematös aufgelockert; in den kleinen Gefäßen fanden sich neben Endothelschwellung und Intimaverquellung hyaline und fibrinöse Thromben. Von den übrigen Organen wiesen die Lungen ab und zu herdförmige Bronchopneumonien auf; die Milz war hyperämisch geschwollen. — Mit diesen Veränderungen glaubt Knepper den eklamptischen gleichartige experimentell erzeugt zu haben und damit dem Wesen der Eklampsie näher gekommen zu sein (76, 77).

Bei dem Arbeiten mit dem Hepatotoxin und Nephrotoxin gehen die sich damit beschäftigenden Forscher (Masugi u. a. 104, 105) von der Vorstellung aus, daß die resultierenden Organveränderungen durch das betreffende Toxin verursacht wären. Ganz im Gegensatz dazu billigen Klinge und Knepper (75) den Toxinen nur die lokalisierende Rolle zu, während das eigentliche Agens das wiederholt injizierte, art-

fremde Eiweiß sein soll; demgemäß seien die so erzeugten Veränderungen als allergische aufzufassen. Um eine direkte Wirkung des Toxins weitestgehend zu verhüten, gebrauchte Knepper (77) Autotoxine. So wurden Kaninchen bis zu 30 mal Kaninchennierenbrei intraperitoneal bei gleichzeitiger, intravenöser Zufuhr von je 2 ccm Schweineserum injiziert. Bei den wenigen überlebenden Tieren ergaben sich als Folge Stase in einzelnen Kapillarschlingen, sowie herdförmige oder vollkommene Nekrosen der Glomeruli. In zwei Fällen waren Wucherungen des Kapselendothels in Form von Halbmonden festzustellen. Um die Arteriolen, die z. T. Zeichen einer hyperergischen Arteriitis aufwiesen, fanden sich kleinzellige Infiltrationen. — Die Wirkung der Hepatotoxine wurde in ähnlicher Weise geprüft. Bei den damit behandelten Kaninchen ergaben sich als Veränderungen eine Aktivierung der Kupfferschen Sternzellen, hyaline Entartung der Leberzellen und in den Kapillaren neben Stase Fibrinthromben. Vereinzelt gingen die Parenchymschädigungen sogar bis zur Nekrose größerer Abschnitte. — Kontrolltiere, die nur mit Toxinen behandelt wurden, ließen keine derartigen Schäden erkennen.

Endlich soll noch die Lokalisierung der hyperergischen Entzündung durch *Organentnervung* Erwähnung finden, wie sie Kaiserling und Mathies (61) an der Niere vornahmen. Zeigte sich schon, daß durch Injektion der Erfolgsdosis in die Arterie einer entnervten Niere die Veränderungen an dieser von wesentlich stärkerer Natur waren als am nicht entnervten Organ, zum Zeichen also, daß die Entnervung von großem Einfluß auf den Ablauf der Entzündung ist, so konnten die Autoren gleichartige Schäden erzielen, wenn das Antigen von der Ohrvene aus dem Körper zugeführt wurde. Allerdings waren die Veränderungen gegenüber denen bei intraarterieller Injektion deutlich gemildert, wahrscheinlich deshalb, weil ein großer Teil des Antigens inzwischen gebunden war. — Bei der Erzeugung der hyperergischen Appendicitis (41) war es den Autoren nicht möglich, diese durch Injektion der Erfolgsdosis in das Lumen der Appendix auszulösen. Dagegen war auch diese Methode von Erfolg gekrönt, wenn vorher durch Entfernung des Ganglion coeliacum oder Durchschneidung des Sympathicus der Wurmfortsatz entnervt worden war (41).

Aus all den oben angeführten Ergebnissen erhellt die bedeutsame Tatsache, daß bei einem sensibilisierten Organismus ein an sich harmloser, unspezifischer Reiz genügt, eine hyperergische Entzündung hervorzurufen. Bedeutsam ist sie deswegen, weil im Laufe des Lebens jedes Individuum mancherlei Gelegenheit hat, durch irgendwelche Antigene sensibilisiert, zum anderen täglich von ähnlichen Reizen, wie sie in den obigen Untersuchungen zur Anwendung kamen, betroffen zu werden.

## Rückblick:
## Beziehungen menschlicher Erkrankungen zur allergisch-hyperergischen Entzündung.

Rückschau haltend läßt sich feststellen, daß „die Fähigkeit zur hyperergischen Entzündung eine Eigenschaft des ganzen mesenchymalen Gewebes ist, gleichgültig, ob der Reiz an Haut, Mesenterium, Peritoneum oder Lunge ansetzt" (Klinge). Das gesamte Mesenchym des Organismus stellt also eine funktionelle Einheit dar in der Abwehr von außen kommender Schädlichkeiten - - in diesem Falle des artfremden Serums —, nach deren Überwindung allein der Weg zum Parenchym der inneren Organe frei wird. So ist an diesen zuerst und am meisten das Gefäß-Bindegewebe alteriert im Sinne einer Reizung und darüber hinaus zugleich Schädigung, die ihren Ausdruck finden in der ödematösen Verquellung der Bindegewebsfasern, die bis zur fibrinoiden Nekrose führen kann, mit darauf folgendem Auftreten mannigfaltiger Zellformen als Zeichen der beginnenden Regeneration und Reorganisation. Es ist deshalb das Parenchym der Organe, als von lebenswichtigen Geweben, durch diese schützende und abwehrende Eigenschaft des Mesenchyms wenn überhaupt, so nur in geringem Maße geschädigt.

Bei einem Vergleich der oben angeführten Versuche und ihrer Ergebnisse mit ähnlichen Untersuchungen mittels Bakterien und ihrer Eiweiße treten oft, z. T. überraschende Übereinstimmungen zutage. Abgesehen von der ganz gleichartigen Aktivierung des gesamten Reticulo-Endothels bei wiederholter Einverleibung von Bakterien und ihren Giften kommt es zu dem Arthus'schen Phänomen analogen Erscheinungen im Gewebe. (Wir denken hier nicht an das Sanarelli-Schwartzmannsche Phänomen, das wir nicht für allergisch bedingt — im Sinne Doerrs — halten.) Wie in der Serumhyperergieforschung mit der Durcharbeitung und praktischen Anwendung der Ergebnisse die Namen Rößle, Gerlach und Klinge verknüpft sind, gebührt das Verdienst, gleiches im bakteriellen Hyperergieversuch getan zu haben, dem Amerikaner Swift und seiner Schule. Auf Grund seiner und der Arbeiten seiner Mitarbeiter (18, 34, 35, 156) müssen die durch bakterielle Überempfindlichkeit erzielten Resultate an Haut und inneren Organen weitestgehend — um nicht zu sagen, vollkommen — den im Serumhyperergieversuch erzeugten gleichgesetzt werden. Die von den zahllosen anderen Autoren mitgeteilten Befunde sprechen dieselbe Sprache. So konnte Clawson (32), um nur wenige Beispiele anzuführen, durch Reinjektion von Streptococcen in der Haut Knötchen erzeugen, die er den von Hillier-Meynet gefundenen Rheumatismusknötchen an die Seite stellt. Andrei und Ravenna (5) fanden mit Streptococcen, die vom Rachen Rheumatismuskranker stammten, Veränderungen an den Gelenken und am Herzen, die den bei Rheumatis-

mus vorkommenden ähnlich sind. Durch Anlegen eines „chronischen Streptococcenherdes" war Magrassi (102) in der Lage, Schäden des Gefäß-Bindegewebes und der Gelenke zu erzielen, die denen im Serumhyperergieversuch völlig glichen. Ein Gleiches behauptet Metz (111) von den von ihm mit Streptococcen erhobenen Befunden. Eine hyperergische, exsudative Entzündung der Lungen bei tuberkulös vorinfizierten und später wieder intravenös mit Kochschen Bazillen gespritzten Kaninchen konnten Bieling und Schwartz (17) auslösen. Long und Finner (98) glaubten bei tuberkulösen wie auch bei gesunden mit Tuberculin vorbehandelten Tieren durch nachherige Tuberculininjektion in die Nierenarterie eine Glomerulonephritis erzeugt zu haben, die einhergeht mit Exsudation in den Kapselraum, späterer Resorption bzw. proliferativer Organisation, Hyalinisierung der Glomeruli, Atrophie der Tubuli und vasculären Schädigungen. Siegmund (147) konnte bei wiederholter Injektion von Coli-, Typhus- und anderen Bazillen eine Proliferation des Gefäßendothels im Sinne einer Knötchenbildung mit fibrinoider Verquellung und Bildung von Thromben beobachten. Ähnliche Gefäßveränderungen erzielte Bieling (16) mit Streptococcen, außerdem Arthritiden und Endocarditiden. Typische Lappenpneumonien bei Mäusen konnten Stillman und Branch (154) mit Pneumococcen hervorrufen. Der Organveränderungen mittels der Cytotoxine ist bereits gedacht worden (104, 105).

An diesen wenigen Beispielen sollte, um noch einmal zu betonen, die Gleichartigkeit der Erscheinungen gezeigt werden, die bei Anwendung der verschiedenartigsten Reize, die jedoch alle das gemein haben, daß sie erstens Eiweißkörper sind und zum anderen wiederholt zur Wirksamkeit gelangen, auftreten. Wie dargelegt, führt das wiederholte Einwirken zu einer erhöhten Reaktionsfähigkeit des Organismus, zur Hyperergie. Aus diesen beiden Komponenten, der einwirkenden, exogenen Schädlichkeit und dem endogenen Faktor muß sich also die Alteration des Gewebes herleiten, wobei, wie man gesehen hat, es gar nicht so sehr auf das primär schädliche Agens als viel mehr auf die veränderte Reaktionslage des Körpers ankommt. Auf die praktische Medizin übertragen bedeutet das nicht mehr und nicht weniger, daß ein Organismus, der einmal durch eiweißartige Giftstoffe, also beispielsweise bei einer Infektionskrankheit verseucht worden ist, in späterer Zeit für diese Substanzen einmal besonders anfällig sein wird, zum anderen, daß unspezifische Reize genügen, eine erneute Reaktion des Körpers auszulösen, derart, daß eine verstärkte Tätigkeit des Mesenchyms einsetzt, um eventuelle Schädlichkeiten zu eliminieren. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet erscheint manche Erkrankung, deren Pathogenese lange unklar gewesen ist, in einem anderen Licht. So wird heute die *Periarteriitis (Panarteriitis) nodosa* nach den eingehenden Arbeiten von Gruber (53) allgemein für allergisch

bedingt angesehen. Ebenfalls neigt man neuerdings dazu, auch die Buergersche *Endarteriitis obliterans* auf diese Weise zu erklären; ebenso werden die *Gefäßveränderungen* bei der malignen Sklerose (Rößle, Klinge), bei vielen Infektionskrankheiten, wie Scharlach, Sepsis etc. (Siegmund, 147, 148, 149; Rößle, Abrikossoff u. a.), aber auch die bei lokalen entzündlichen Prozessen (1) so entstanden sein. Daß manche *Atherosklerose* eine hyperergische — d. h. rheumatische im Sinne Klinge's (64) — Entstehungsursache hat, wie es durch die Arbeiten über den Rheumatismus wahrscheinlich gemacht worden ist, wurde letzthin von Schmitt (142) bewiesen. Die Pathogenese des *Rheumatismus* selbst, der von manchen immer noch als durch spezifische Erreger hervorgerufen angesehen wird, obwohl er schon seit 1913 vom klinischen Standpunkt aus immer wieder als der individuelle Ausdruck eines sich in einem allergischen Zustande befindlichen Organismus gedeutet wird (166, 167), ist jetzt wohl durch die Arbeiten der Klinge- und Swiftschen Schulen geklärt im Sinne einer allgemeinen Hyperergie gegen artfremdes Eiweiß (64, 156). In ähnlicher Weise wird heute vielfach die, oft mit der Periarteriitis nodosa vergesellschaftete, diffuse *Glomerulonephritis* als auf allergischer Basis beruhend aufgefaßt (2, 106, 107, 108, 109), was ja von der Scharlachnephritis und überhaupt den Nephritiden nach Infektionskrankheiten schon lange angenommen wird. Auch die Auffassung Lauches (85, 86, 87) von der allergischen Entstehung der *Lobärpneumonie* hat viel für sich. Wie schon Friedberger hervorhob, hat sie mit der Schnelligkeit der Exsudatbildung, ihrem Fieberverlauf und dem gesetzmäßigen Ablauf große Ähnlichkeit mit der experimentell erzeugten hyperergischen Pneumonie, wobei letztere allerdings im Gegensatz zur jenen immer beide Lungen befällt. Immerhin kann Lauche als starke Stütze seiner Auffassung die Tatsache ins Feld führen, daß die Lappenentzündung niemals das früheste Kindesalter befällt. Daß seit Ranke allgemein für den Ablauf der *Lungentuberkulose* in weitestgehendem Maße die Immunitätslage des Organismus als verantwortlich angesehen wird, braucht nicht mehr besonders betont zu werden. — Strittig ist immer noch die Pathogenese der *Magengeschwüre*. Neben den vielen Theorien über ihre Entstehung hat eigentlich die von Cesaris-Dehmel (26) bisher wenig Beachtung gefunden, obwohl sie nicht weniger Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen kann als manche andere. Cesaris-Dehmel bezeichnet das runde Magengeschwür direkt als das Arthus'sche Phänomen der Magenwand. An Stellen, die der größten mechanischen Beanspruch unterliegen, kommt es zu kleinen Erosionen, die Eintrittspforten für unverdautes Eiweiß abgeben können. Durch die immer wiederholte, parenterale Aufnahme des Eiweißes wird die Magenwand lokal überempfindlich; es entsteht das Arthus'sche Phänomen, ein rundes Magengeschwür. — Auf Grund der Ergebnisse seiner Untersuchungen neigt Knepper (76, 77) dazu, auch

die *Eklampsie* in die Reihe der allergisch bedingten Erkrankungen einzubeziehen, wobei das fötale Eiweiß die Rolle des Antigens übernimmt, und eine gleichzeitige Vermehrung des Hypophysenhinterlappenhormons (die jedoch noch nicht zweifelsfrei bewiesen worden ist) die hyperergischen Schäden auf Leber, Nieren und Hirn lokalisiert. Im gleichen Sinne wird der sog. Nitabuchsche Fibrinstreifen, der sich einige Wochen nach der Befruchtung an der Grenze von Plazenta und mütterlichem Gewebe bildet, als der sichtbare Ausdruck einer beginnenden Überempfindlichkeit der Mutter gegen das kindliche Eiweiß betrachtet. Demgemäß wird oft das Vorhandensein dieses Streifens bzw. fibrinoider Nekrosen in Uterusgeschabseln diagnostisch im Sinne einer vorgelegenen Uterinschwangerschaft verwertet, während andererseits das Fehlen bei sonst decidual umgewandelter Uterusschleimhaut sehr für eine Extrauteringravidität spricht (78). — Wenn schließlich in diesem Rahmen noch einiger Erkrankungen, wie des *Heuschnupfens*, des *Asthma bronchiale*, des *Quinckeschen Ödems*, der *Urticaria*, der *Colica mucosa* und mancher Formen des *Ekzems* gedacht werden soll, so geschieht es nur, um ein letztes Mal den Wert des allergischen Geschehens für den Organismus darzutun.

Es hat somit die Entdeckung Arthus', die hyperergische Entzündung Rößles, für die praktische Medizin eine Bedeutung gewonnen, die der der allgemeinen Anaphylaxie wesentlich übersteigt und die erst jetzt nach den zahlreichen und eingehenden Arbeiten von Rößle, Gerlach, Klinge und ihren Schulen recht ermessen werden kann. Und mit der langsam, aber stetig zunehmenden Würdigung dieser Bedeutsamkeit ist eine Ära in der Pathologie und damit, wie zu hoffen, in der gesamten Medizin in Anbruch, die sich frei macht von der analytischen Betrachtungsweise des Organpathologen und in den Vordergrund rückt nicht so sehr die exogene Noxe, als viel mehr den von dieser betroffenen Organismus mit der ihm jeweils anhaftenden Reaktionslage. Nur von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet ist einmal die auf die mannigfachsten Alterationen hin entstehende gleichartige Reaktionsfähigkeit des Körpers und zum anderen die auf die gleiche Schädigung oft so verschieden gestaltete Antwort der sich in abgeänderter Immunitätshaltung befindlichen Individuen zu verstehen. Mit dem zunehmendem Verständnis hierfür wird es notwendigerweise zu einer Neuorientierung in der Medizin bezüglich der Begriffe Ätiologie und Manifestation kommen, und man wird deshalb nicht umhin können, aus all den sich mit diesem Problem befassenden Forschungen und Arbeiten die Folgerung zu ziehen und die von Klinge geforderte „Pathologie der Ganzheit" allgemein anzustreben.

## Literatur.


1. Abrikossoff, A.: Über allergische Veränderungen der Blutgefäße im Bereich lokaler entzündlicher Prozesse. Virch. Arch. Bd. 295, S. 669, 1935.
2. Ahlström, C.: Zur Pathogenese der akuten diffusen Glomerulitis. Exper. Untersuchung über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Acta pathol. et microbiol. Scandinavica, Bd. 29. Lund.
3. Alessio, F.: De alcune alterazione istologiche ottenute nel fegato di conigli sensibilizzati colle iniezioni di antigene. Pathologica, Bd. 21, S. 121, 1929, Genova.
   — Contributo sperimentale alla teoria anafilattica dell'ulcera gastrica. Pathologica, Bd. 20, S. 362, 1928, Genova.
5. Andrei und Ravenna: Exper. researches on etiology and on pathogenesis of rheumatic fever. Acta rheumatol. Nr. 23, 1934.
6. Apitz, K.: Über anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen. Virch. Arch. Bd. 289, S. 46, 1933.
7. Arthus, M.: Injections répétées de serum de cheval chez le lapin. Compt. rend. soc. biol. Bd. 55, S. 817, 1903.
8. — De l'anaphylaxie à l'immunité. Masson, Paris. 1921.
9. — La séro-anaphylaxie du lapin. Arch. internat. de physiol. Bd. 7, S. 471, 1908/9.
10. Arthus und Breton: Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. Compt. rend. soc. biol. Paris, Bd. 55, S. 1478, 1903.
11. Auer, J.: Local autoinoculation of the sensitized organism with foreign protein as a cause of abnormal reactions. Journ. of exper. Med. Bd. 32, S. 427, 1920.
12. Bachmann, R.: Über die Sensibilisierung von Kaninchen mit menschlichem Blutserum. Inaug.-Diss. Leipzig. 1935.
13. Bell und Hartzell: Spontaneous nephritis in rabbits and its relation to chronic nephritis in man. Journ. of infect. disease. Bd. 24, S. 628, 1919.
14. — Effect of foreign protein on the kidney. Journ. of infect. dis. Bd. 24, S. 618, 1919.
15. Bernardini, R.: Il fenomeno d'Arthus nello stomaco ed suoi rapporti con l'ulcera gastrica. Pathologica, Bd. 24, S. 680, 1932.
16. Bieling: zit. nach Klinge (64, S. 253).
17. Bieling und Schwartz: Über immunitätsphänomene bei experimenteller Tuberkulose. Verh. deutsch. path. Gesellsch. Bd. 25, S. 334, 32.
18. Boehmig und Swift: Comparative histologic reactions in cutaneous lesions induced by streptococci in rabbits previously inoculated intracutaneously or intravenuosly. Arch. of Path. Bd. 15, S. 611, 1933.
19. Bisceglie, V.: Studi sull'infiammazione allergica. La flogosi allergica del polmone. Rivista di patologia sperim. Bd. 12, S. 203, 1934.
20. Bouché und Hustin: Le choc sérique léger chez l'homme. Presse méd. Bd. 29, II, S. 801, 1921.
21. Bouchovieff, E.: Le phénomène d'Arthus est-il propre au lapin? Thèse, Univ. Lausanne. 1914.

22. Boughton, K.: Kidney lesions in chronic anaphylaxis. Journ. of Immunol. Bd. 1, S. 105, 1916.
23. — Studies in protein intoxication. Vascular lesions in chronic protein intoxication. Journ. of Immunol. Bd. 2, S. 501, 1917.
24. — Studies in protein intoxication. Visceral lesions in rabbits with chronic protein intoxication. J. Immunol. Bd. 4, S. 213, 1919.
25. Busson, B.: Über Eiweißanaphylaxie von den Luftwegen aus. Wien. klin. Wschr. Nr. 43, 1911, S. 1492.
26. Cesaris-Dehmel, A.: La teoria anafilattica dell'ulcera rotonda. Pathologica, Bd. 15, S. 128, 1923.
27. Chini, V.: Ricerche sperimentali sulle artriti allergiche. Bollettino soc. ital. di biol. sper. Bd. 6, S. 415, 1931.
28. — Ricerche sperimentali sulle artriti. Rapporti tra acido urico ed artriti allergiche. Boll. soc. ital. di biol. sper. Bd. 6, S. 469, 1931.
29. — zit. nach Vanotti (162).
30. Choi, C.: The local anaphylactic reaction of liver tissue. Transact. of the Jap. Path. Soc. Bd. 20, S. 587, 1930.
31. Clausen, W.: Ätiologische, experimentelle und therapeutische Beiträge zur Kenntnis der Keratitis interstitialis. V. Graefes Arch. f. Ophthalmol. Bd. 83, S. 457, 1912.
32. Clawson, B.: Experimental subcutaneous rheumatic nodules. Am. Journ. of Path. Bd. 4, S. 565, 1928.
33. Davidoff, Seegal, B. und Seegal, D.: The Arthus' phenomenon. Local anaphylactic inflammation in the rabbit brain. Journ. of exper. Med. Bd. 55, S. 163, 1931.
34. Derick, Hitchcock und Swift: Reactions of rabbits to non-hemolytic streptococci. A. study of modes of senzibilisations. J. of exper. Med. Bd. 52, S. 1, 1930.
35. Derick und Swift: Reactions of rabbits to non-hemolytic streptococci. General tuberculin-like hypersensitiveness, allergy, or hyperergy following the secondary reaction. Journ. of exper. Med. Bd. 49, S. 615, 1929.
36. Doerr, R.: Über Anaphlaxie. Wien. klin. Wschr. Bd. 25, S. 331, 1912.
37. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 650.
38. Dschu-Yü-Bi: Über die durch Einspritzung nicht-infektiöser Flüssigkeiten hervorgerufenen Gelenkveränderungen. Beitr. path. Anatomie. Bd. 91, S. 361, 1933.
39. Epstein, E.: Beitrag zur Therorie und Morphologie der Immunität. Virch. Arch. Bd. 273, S. 89, 1929.
40. Finkeldey, W.: Die morphologischen Kennzeichen senbilisierten Gewebes. Krankheitsforschg. Bd. 8, S. 314, 1930.
41. Fischer und Kaiserling: Die experimentelle lymphogene allergisch-hyperergische Appendicitis. Virch. Arch. Bd. 297, S. 146, 1936.
42. Fried, M.: Allergic lobar pneumonia. Journ. of exper. Med. Bd. 57, S. 111, 1933.
43. Friedberger, E.: Weitere Mitteilungen über die Beziehungen zwischen Überempfindlichkeit und Infektion. Berl. klin. Wschr. 1910, Nr. 47, S. 1922.
44. — Die Anaphylaxie mit bes. Berücksichtigung ihrer Bedeutung für Infektion und Immunität. Dtsche med. Wschr. 1911, Nr. 11, S. 481.
45. Friedberger, H.: Über aseptisch erzeugte Gelenkschwellung beim Kaninchen. Berl. klin. Wschr. 1913, S. 88.
46 F. röhlich, A.: Über lokale, gewebliche Anaphylaxie. Ztschr. f. Immunitätsforschg. Bd. 20, S. 476, 1914.
47. Geißendörfer, H.: Über die Erzeugung geweblicher Überempfindlichkeit nach wiederholter Einspritzung arteigenen Blutes beim Meerschweinchen. Virch. Arch. Bd. 285, S. 385, 1932.

48. Gerlach, W.: Studien über hyperergische Entzündung. Virch. Arch. Bd. 247, S. 294, 1923.
49. — Neue Versuche über hyperergische Entzündung. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1925, S. 272.
50. — Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. Krkhtsforschung, Bd. 6, S. 315, 1928.
51. Girgensohn, H.: Untersuchungen zur Entstehung der Sehnenflecke des Herzens. Virch. Arch. Bd. 293, S. 73, 1934.
52. Grégoire, Ch.: Beitrag zur Frage der allergischen Veränderungen des lymphatischen bzw. lymphoiden Gewebes bes. der Lymphknoten. Krkhtsforschg. Bd. 9, S. 97, 1932.
53. Gruber, G.: Zur Frage der Periarteriitis nodosa mit besonderer Berücksichtigung der Gallen- und Nierenbeteiligung. Virch. Arch. Bd. 258, S. 441, 1925.
54. György und Witebsky: Anaphylaxie durch Bildung von Serum-Isoantikörpern nach wiederholter Transfusion gruppengleichen, väterlichen Blutes. Münch. med. Wschr. 1929, II, S. 195.
55. Hegler, C.: Hautnekrose nach wiederholter Injektion von Diphtherieserum. Klin. Wschr. 1923, S. 698.
56. Heinlein, H.: Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. Virch. Arch. Bd. 296, S. 448, 1935.
57. Hepler und Simonds: The production of allergic inflammation in the kidney. Am Journ. of Path. Bd. 5, S. 473, 1929.
58. Iga, F.: Über Herdreaktionen an den unberührten Augen nach parenteraler Zufuhr von artfremdem Serum. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. Bd. 84, S. 449, 30.
59. Ishioka, S.: Zur Histologie der anaphylaktischen Pneumonie. Dtsches Arch. f. klin. Med. Bd. 107, S. 500, 1912.
60. Junghans, E.: Weitere Untersuchungen über die hyperergische Carditis Arteriitis, insbesondere die Aortitis. Beitr. path. Anat. Bd. 92, S. 467, 1933.
61. Kaiserling und Mathies: Die allergisch-hyperergische Gewebsreaktion der entnervten Niere. Virch. Arch. Bd. 295, S. 458, 1935.
62. Kaiserling und Ochse: Vergleich. Untersuchungen über die allergisch-hyperergische Reaktion des Magen-Darmtractus. Virch. Arch. Bd. 298, S. 177, 1936.
63. Kampmann, W.: Über allergische Pneumonie. Beitr. path. Anat. Bd. 93, S. 11, 1934.
64. Klinge, F.: Der Rheumatismus. Ergebn. der allg. Pat. und path. Anat. Bd. 27, 1933.
65. — Versuche über die Auslösbarkeit hyperergischer Entzündungserscheinungen an überlebenden Organen sensibilisierter Kaninchen. Krkhtsforschg. Bd. 3, S. 174, 1926.
66. — Experimentelle Verhinderung der Gewebsanaphylaxie. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1927, S. 133.
67. — Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der lokalen Serumüberempfindlichkeit durch Eingriffe am aktiven Mesenchym (Milzexstirpation und Speicherung). Krkhtsforschg. Bd. 5, S. 308, 1927 und S. 458.
68. — Die Merkmale der hyperergischen Entzündung. Klin. Wschr. 1927, II, 2265.
69. — Experimentelle Untersuchungen über die gewebliche Überempfindlichkeit der Gelenke. (Zur Pathogenese des Rheumatismus). Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1929, S. 13.
70. — Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. Beitr. path. Anat. Bd. 83, S. 185, 1930.
71. — Experimentelle Erzeugung von Arthritis deformans. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1931, S. 216.

72. — Über Gelenksteife im Hyperergieversuch; (exper. Arthritis ankylopoetica) Verh. dtsch. path. Gesellsch. Bd. 67, S. 164.
73. — Hyperergie. Dtsche med. Wschr. 1936, Nr. 7 und 8.
74. Klinge und Fricke: Experimentelle Untersuchungen über die anaphylaktische Entzündung der Gelenke. Krkhtsforschg. Bd. 9, S. 81, 1932.
75. Klinge und Knepper: Nephrotoxine und hyperergische Nephritis. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1935, S. 181.
76. Knepper, R.: Allergie und Eklampsie. Experimentelle Eklampsie im Hyperergieversuch. Klin. Wschr. 1934, Nr. 49, S. 1751.
77. — Über die Lokalisierung der experimentellen allergischen Hyperergie. Virch. Arch. Bd. 296, S. 364, 1935.
78. — Der histologische Befund der Uterusschleimhaut bei Extrauteringravidität. Centralblatt f. allg. Path. Bd. 64, S. 327, 1936.
79. Knepper und Waaler: Hyperergische Arteriitis der Kranz- und Lungengefäße bei funktioneller Belastung. Virch. Arch. Bd. 294, S. 587, 1935.
80. Köhler und Heilmann: Über vergleichende intrakutane und intravenöse Sensibilisierung des Menschen mit Kaninchenserum. Zbltt. f. Bakteriol. und Parasitenk. Orig. 91, S. 112, 1924.
81. Köllner: (zit. nach Wessely, 168).
82. Krauspe: Über allergische Gefäßentzündung. Verein f. wissensch. Heilk., Königsberg. Sitzg. v. 2. März 1936. (Nach Med. Klin. Nr. 25, S. 854, 1936)
83. Krauspe und Thieß: Über experimentelle Lungenentzündung. Beitr. path. Anat. Bd. 91, S. 276, 1933.
84. Lasowsky und Kogan: Die Beteiligung des Nervensystems an allergischen Prozessen. Virch. Arch. Bd. 292, S. 428, 1934.
85. Lasowsky, Wyropajew und Jurmann: Der Verlauf der hyperergischen Entzündung in den Geweben bei kurzfristiger Reizung des Nerven. Virch. Arch. Bd. 295, S. 334, 1935.
86. Lauche, A.: Die Besonderheiten der lobären Kinderpneumonien und ihre Beziehungen zu den Immunitätsverhältnissen im frühen Kindesalter. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1927, S. 143.
87. Lauche, A.: Über das Problem der lobären Pneumonie vom Standpunkt des Pathologen. Klin. Wschr. 1928, II, S. 2421.
88. — Handbuch d. spez. path. Anat. und Histol. Henke-Lubarsch III, S. 745 und 864.
89. Letterer, E.: Versuche über Umstimmung der Gewebsreaktion nach wiederholter Injektion von arteigenem Eiweiß. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1931, S. 199.
90. — Experimentelle Beobachtungen über allergische Reaktionen am lebenden Glomerulus des Frosches und ihre Beziehungen zur akuten Glomerulonephritis. Zbltt. f. allg. Path. und path. Anat. Sonderbd. zu Bd. 58, S. 121, 1933.
91. Lewis, P.: The induced susceptibility of the guineapig to the toxic action of the bloodserum of the horse. J. of exper. Med. Bd. 10, S. 1, 1908.
92. — Further observations on anaphylaxis to horse-serum. J. of exper. Med. Bd. 10, S 608, 1908.
93. Lindau, A.: Studies on varying response to pneumococcal infections especially lobar pneumoniae. Acta path. et microbiol. Scandinav. Bd. 10, S. 1, 33.
94. Longcope, W.: The production of exper. nephritis by repeated protein intoxication. Journ. of exper. Med. Bd. 18, S. 678, 1913.
95. — Cirrhosis of the liver produced by chronic protein intoxication. Transact. of the ass. of amer. Physic. Bd. 28, S. 497, 1913.
96. — The effect of repeated injections of foreign protein on the heart muscle. Arch. of intern. Med. Bd. 15, S. 1079, 1915.

97. — Insusceptibility to sensitation and anaphylactic shoc. Journ. of exper. Med. Bd. 36, S. 628, 1922.
98. Long und Finner: Experimental glomerulonephritis produced by intrarenal tuberculinreaction. Am. J. of Path. Bd. 4, S. 571, 1928.
99. Long und Seyfarth: The testicle as an indicator of allergy in the hypersensitiveness of infection and anaphylaxis. Am. rev. of tubercul. Bd. 9, S. 254, 1924.
100. Löwenstein, A.: Knötchenbildung der Bindehaut und Hornhaut und ihre Beziehung zu den Rheumatismusknötchen (Aschoff). Arch. f. Augenheilk. Bd. 81, 1933.
101. Lucas und Gay: Localised anaphylactic intoxication in children following repeated injections of antitoxin. J. of med. Research. 1909, Nr. 20.
102. Magrassi, F.: Exper. infectious rheumatism and streptococcal focal infection. Acta rheumatol. 1933, Nr. 17, S. 2.
103. Makai, E.: Über Anaphylaxieerscheinungen nach Serieninjektionen artfremden Serums. Dtsche med. Wschr. 1922, Nr. 8, S. 257.
104. Masugi, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin. Beitr. path. Anat. Bd. 91, S. 82, 1933.
105. — Über die exper. Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Beitr. path. Anat. Bd. 92, S. 429, 1933/34.
106. — Zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis als allergischer Erkrankung der Niere. Klin. Wschr. 1935, 14. Jahrg. S. 373.
107. Masugi und Isibasi: Über allergische Vorgänge bei Allgemeininfektionen vom Standpunkt der exper. Forschung. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa. Beitr. path. Anat. Bd. 96, S. 391, 1936.
108. Masugi und Sato: Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa. Virch. Arch. Bd. 293, S. 615, 1934.
109. — Zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis als allergischer Erkrankung der Niere. Über das Vorkommen periarteriitischer Gefäßschäden in Fällen von diffuser Glomerulonephritis. Transact. Soc. Path. Japon. Bd. 24. S. 283. 1934.
110. Masugi, Tomizuka, Sato u. Murasava: Über das Aschoffsche Knötchen der rheumatischen Herzerkrankung. Transact. Soc. Path. Japon. Bd. 23. S. 533. 1933.
111. Metz, W.: Die geweblichen Reaktionserscheinungen an der Gefäßwand bei hyperergischen Zuständen. Beitr. path. Anat. Bd. 88, S. 17, 1932.
112. Migounov, B.: Sur le phénomène intravasculaire de la réaction hyperergique. Acta rheumatol. Nr. 23, 1934.
113. V. Möllendorff: (zit. nach Finkeldey, 40).
114. Nathan und Grundmann: Experimentell erzeugte Überempfindlichkeit der menschlichen Haut gegenüber arteigenem Serum. Klin. Wschr. 1931, 10. Jahrg., Nr. 47.
115. Nicoletti, V.: Contributo allo studio dell'infiammazione iperergica. Pathologica, Bd. 20, S. 74, 1928.
116. Nicolle, M.: Contributions à l'étude du «phénomène d'Arthus». Annales de l'Institut Pasteur, Bd. 21, S. 128, 1907.
117. Nieberle, K.: Über hyperergische Hautentzündung beim Schwein. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1931, S. 239.
118. Nordmann, M.: Local reactions in sensitized animals. „Hyperergic inflammation". Physiol. Rev. Bd. 11, S. 41, 1931.
119. Opie, E.: Inflammatory reaction of the immune animal to antigen (Arthus phenomenon) and ist relation to antibodies. Journ. of Immunol. Bd. 9, S. 231, 1924.

120. — Acute inflammation caused by antibody in an animal previously treated with antigen. Journ. of Immunol. Bd. 9, S. 255, 1924.
121. — Pathogenesis of the specific inflammatory reaction of immunized animals (Arthus phenomenon). J. of Immunol. Bd. 9, S. 259, 1924.
122. — The fate of antigen (protein) in an animal immunized against it. Journ. of exper. Med. Bd. 39, S. 659, 1924.
123. Pentimalli, F.: Über chronische Proteinvergiftung und die durch sie bewirkten Veränderungen der Organe. Virch. Arch. Bd. 275, S. 193, 1929.
124. V. Pirquet und Schick: Die Serumkrankheit. Wien, 1905 (zit. nach Hegler, 55).
125. Pozzi, L.: La infiammazione allergica nella parete dell'intestino tenue. Lo Sperimentale, Bd. 89, S. 652, 1935.
126. Ratschow, M.: Experimentelle Studien über periphere Durchblutungsstörungen und ihre Beziehungen zur peripheren Gangrän. Klin. Wschr. 1933, I, S. 860.
127. Rezzesi, F.: Il fenomeno dell'autoinoculazione locale (fenomeno die Auer) e i suoi rapporti colle sindromi di anafilassi locale. (Contributo sperimentale). Giornale di Batteriol. e Immunol. Bd. 9, S. 101, 1932.
128. Reuterwall, O.: Hyperkeratose bei experimenteller, lokaler Anaphylaxie. Virch. Arch. Bd. 281, S. 483, 1931.
129. Riccitelli und Ciuffini: Ricerche sperimentali sull'anafilassi renale. Rivista di Biologia, Bd. 9, S. 652, 1927.
130. Riehm, W.: Über die Bedeutung der Anaphylaxie für den klinischen Ablauf der sympathischen Ophthalmie, der Tuberculose und der organgebundenen Infektionskrankheiten. V. Graefes Arch. f. Ophthalm. Bd. 123, S. 361, 1930.
131. Rigler, R.: Über die Darmschleimhaut als Ausgangsmaterial eines entgiftend und antiallergisch wirkenden Organpräparates (Torantil). Münch. med. Wschr. 1936, Nr. 1, S. 15. (Dort weitere Literatur).
132. Rondoni, P.: La reazione flogistica nell'organismo in stato allergico, studiata specialmente colla colorazione vitale mediante il trypanblau. Lo Sperimentale, Bd. 69, S. 907, 1915/16.
133. — Experimentelle Untersuchungen über Beziehungen der Harnsäure zur Allergie. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1930, S. 119.
134. Rößle, R.: Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1914, S. 281.
135. — Referat über Entzündung. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1923, S. 18, Bd. 19.
136. — Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. 1932, S. 609, Nr. 20.
137. Roulet, F.: Über die granulomartige, allergische Entzündung. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1931, S. 189.
138. — L'inflammation hyperergique et les réactions allergiques. Annal. d'anat. path. Bd. 8, S. 359, 1931.
139. — Fußnote bei Rößle: Zum Formenkreis der rheumatischne Gewebsveränderungen mit bes. Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen. Virch. Arch. Bd. 288, S. 780.
140. Scalabrino, R.: Intravenöse Eiweißinjektion und Gefäßwände. Beitr. path. Anat. Bd. 94, S. 144, 1934.
141. Schlecht und Schwenker: Über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Dtsche. Arch. f. klin. Med. Bd. 108, S. 405, 1912.
142. Schmitt, H: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der rheumatischen Atheroskl erose. Lipoidablagerung im Allergie (Hyperergie) schaden der Gefäßwand. Virch. Arch. Bd. 296, S. 603, 1935.

143. Scholer, H.: Vergleichende Untersuchungen über die lokale Anaphylaxie verschiedener Organe. Zschrift. f. Immunitätsforschg. Bd. 79, S. 99, 1933.
144. Seegal, D., Seegal, B. und Jost, E.: The Arthus phenomenon. Local anaphylactic inflammation in the rabbit pericardium, heart, and aorta. Journ. of exper. Med. Bd. 55, S. 155, 1931.
145. Seki, T.: Beiträge zum Anaphylaxieproblem. Zschr. f. Immunitätsforschg. Bd. 40. S. 1. 1924.
146. Shapiro u. Ivy: Gastric ulcers. Experimental production of gastric ulcers by local anaphylaxis. Arch. of inter. Med. Bd. 38. S. 237. 1926.
147. Siegmund, H.: Über einige Reaktionen der Gefäßwände und des Endocards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1923.
148. — Veränderungen des Herzens und der Gefäßwände beim septischen Scharlach. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1931. Bd. 26. S. 231.
149. — Gefäßveränderungen bei chronischer Streptococcensepsis. Zbltt. f. path. Anat. Bd. 35. S. 276. 1924/25.
150. Sonnenburg: Experimentelle Erzeugung von Arthritis ankylopoetica. Virch. Arch. Bd. 293. S. 724. 1934.
151. Ssolowjew u. Ariel: Experimentelle Untersuchungen über die hyperergische Hirnhautentzündung. Virch. Arch. Bd. 295. S. 201. 1935.
152. Staemmler: Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1935. S. 184. (Discussionsbemerkung).
153. Stanculeanu u. Nita: Anaphylaxie locale par le sérum et anti-anaphylaxie en ophthalmologie. Compt. rend. soc. biol. Paris. Bd. 66. S. 1112. 1909.
154. Stillman u. Branch: J. of exper. Med. Bd. 54. 1931. (zit. nach Lauche, 86).
155. Ströbel, H.: Über die anaphylaktische Reaktion der Lunge. Münch. med. Wschr. 1912. Nr. 28. S. 1538.
156. Swift, H.: Rheumatic fever. Journ. amer. med. assoc. Bd. 92. S. 2071. 1929.
157. V. Szily: Anaphylaxie in der Augenheilkunde. Enke, Stuttg. 1914. S. 146, 148, 150.
158. Tannenberg: Entzündungsversuche im anaphylaktischen Schock. Verh. dtsch. path. Gesellsch. 1926. S. 144.
159. Tezner u. Reiter: Überempfindlichkeitserscheinungen nach Injektion arteigenen Serums. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 72. S. 666. 1930.
160. Tonietti, F.: Anaphylaxiestudien bei Mensch und Tier. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 45. S. 30. 1925.
161. Tumpler u. Matheson: Arthus phenomenon in a syphilitic child. Journ. amer. med. assoc. Bd. 96. April, 1931.
162. Vallone, D.: Anafilassi e ulcera gastrica. Arch. ital. di Chirurgia, Bd. 25. S. 535. 1929.
163. Vanotti, A.: Die lokale Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen. Virch. Arch. Bd. 292. S. 55. 1934.
164. Vaubel, E.: Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes. Beitr. path. Anat. Bd. 89. S. 374. 1932.
165. De Vecchi: Sur le myocardite rhumatismale; étude anatomo-pathologique et expérimentale. Arch. de méd. experim. Tomé 24. S. 352. 1912.
166. Veil u. Buchholz: Der Komplementschwund im Blute. Eine bedeutsame immunologische Reaktion bei rheumatischem Infekt und ihre Beziehung zur allgemeinen Pathologie des Rheumatismus. Klin. Wschr. Jahrgg. 11. 1932. S. 2019.
167. Weintraud: Über die Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wschr. 1913. Nr. 30. S. 1381.

168. Wessely, K.: Über anaphylaktische Erscheinungen an der Hornhaut. Experimentelle Erzeugung einer parenchymatösen Keratitis durch artfremdes Serum. Münch. med. Wschr. 1911. Nr. 32. S. 1713.
169. — Das Problem der Keratitis parenchymatosa. Münsch. med. Wschr. 1933. Nr. 43. S. 1675.
170. Williman: Un caso di fenomeno d'Arthus gangrenoso. Pediatr. Espan. Madrid. 1917. S. 244.
171. Wyropajew, D.: Der Verlauf der hyperergischen Entzündung im denervierten Gewebe. Virch. Arch. Bd. 295. S. 65. 1935.
172. Yasukawa, Ya: Experimentelle Beiträge zum Abkühlungsrheumatismus. Beitr. path. Anat. Bd. 94. S. 543. 1935.

## Lebenslauf.

Am 6. März 1910 wurde ich, jüngstes unter fünf Kindern, als Sohn des Schreiners Paul Spiller und seiner Frau Marie, geb. Peters, zu Wanne-Eickel geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums dortselbst widmete ich mich an den Universitäten Marburg und Münster i. W. dem Studium der Naturwissenschaften, während dessen ich auch Gelegenheit nahm, Einblick in die Fremdsprachen Italienisch, Spanisch und Russisch zu bekommen. 1930 wechselte ich zum Medizinstudium über und konnte im Frühjahr 1932 nach Anrechnung eines naturwissenschaftlichen Semesters auf das Studium der Medizin die ärztliche Vorprüfung ablegen. Auch die klinischen Semester studierte ich in Münster, wo ich unter Anrechnung auch des zweiten naturwissenschaftlichen Halbjahres im Dezember 1934 das Staatsexamen bestand.

Das Jahr 1935 verbrachte ich als Medizinalpraktikant auf der Inneren Abteilung des Evgl. Krankenhauses zu Wanne-Eickel und auf der Chir. Abteilung des Stadtkrankenhauses Peine (Hann.). Vom 1. Januar 1936 bis zum 5. Juli 1936 war ich als Volontärassistent am Pathologischen Institut der Universität Münster i. W. tätig, wo ich die Dr.-Arbeit anfertigte. Seit dem 6. Juli 1936 arbeite ich als Ass.-Arzt am Städt. Krankenhaus, Wesel/Rh.